

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1952-1953 — N° 117

**Etudes d'un nouveau dérivé
de la Phénothiazine
(Chloropromazine - 4560 R. P.)
en dermatologie**

**Travail de la Clinique Dermato-Vénéréologique de l'Antiquaille
(Professeur J. GATÉ)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Madame Yvonne TEICHNER

Née le 15 Juillet 1925, à LYON (Rhône)



**LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42**

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1952-1953 — N° 117

Etudes d'un nouveau dérivé de la Phénothiazine (Chloropromazine - 4560 R.P.) en dermatologie

Travail de la Clinique Dermato-Vénéréologique de l'Antiquaille
(Professeur J. GATÉ)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Madame Yvonne TEICHNER

Née le 15 Juillet 1925, à LYON (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE LYON

Année Académique 1952-1953

Etudes d'un nouveau dérivé
de la Phénéthazine
(Chlorpromazine - 4560 R.P.)
en dermatologie

Travail de la Clinique Dermatologique de l'Hôpital
St-Joseph de Lyon

THÈSE



MAGNUS YOUNG TICHNER



1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
 Doyen.
 Assesseur.

M. J. LEPINE.
 M. HERMANN.
 M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
 PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
 Clinique médicale B
 Clinique chirurgicale A
 Clinique chirurgicale B
 Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
 Clinique ophtalmologique
 Clinique d'oto-rhino-laryngologie
 Clinique urologique
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose
 Clinique dermatologique et syphiligraphique
 Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique gynécologique
 Clinique obstétricale
 Clinique stomatologique
 Histologie.
 Pharmacie et Pharmacologie
 Botanique et Cryptogamie
 Physiologie.
 Anatomie pathologique
 Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT.
 P. RAVAUULT
 SANTY.
 WERTHEIMER.
 BERNHEIM.
 BONNET.
 REBATTU.
 CIBERT.
 DUFOUT.
 GATE.
 DECHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 NOEL
 LEULIER.
 NETIEN.
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTIUS.
 (détaché à Beyrouth)
 MAZEL.
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELME.
 MALLET-GUY.
 JOURDAN.
 REVOL.
 BOURRET.
 LEVRAT.
 SOHIER.
 BERTRAND.
 JOURDAN

Médecine du travail
 Parasitologie et Pathologie exotique
 Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
 Chimie organique et Toxicologie
 Pathologie générale et expérimentale
 Hydrologie thérapeutique et Climatologie
 Anatomie.
 Pathologie interne
 Chimie biologique et médicale
 Pathologie chirurgicale
 Biologie médicale
 Pharmacie galénique.
 Médecine légale et Déontologie
 Thérapeutique.
 Hygiène.
 Propédeutique chirurgicale
 Biologie médicale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie

DREVON.

Chimie organique et Toxicologie

BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
 Parasitologie COUDERT.
 Physiologie CHATONNET.
 Physiologie CIER.

Parasitologie. ROMAN.
 Histologie TUSQUES
 Chimie biologique R. CREYSSEL.
 Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
 Pathologie médicale BRUN.
 Pathologie médicale M. GIRARD.
 Pathologie médicale P. GIRARD.
 Pathologie médicale JEUNE.
 Pathologie médicale VACHON.
 Pathologie médicale GALY.
 Pathologie médicale GONIN.
 Pathologie chirurgicale BERARD.
 Pathologie chirurgicale DARGENT.
 Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
 Pathologie chirurgicale LABRY.
 Pathologie chirurgicale MANSUY.
 Pathologie chirurgicale TRILLAT.
 Pathologie chirurgicale GUILLET.
 Obstétrique BROCHIER.

MM.
 Obstétrique MAGNIN.
 Obstétrique MATHIEU.
 Anatomie pathologique .. GUICHARD.
 Orthopédie MARION.
 Anatomie LATARJET
 Neuro-chirurgie LECUIRE.
 Oto-rhino-laryngologie ... MAYOUX.
 Ophtalmologie PAUFIQUE.
 Urologie PERRIN.
 Dermato-syphiligraphie .. THIERS.
 Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS ET A MON FRERE

A MON MARI

A MON FILS

A MA BELLE-MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552307_0086

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.GATÉ
Professeur de Clinique Dermato - Syphiligraphique
Correspondant National de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de nous avoir accueilli dans son Service et de nous avoir fait profiter de son enseignement. La prestigieuse réputation du Service Dermatologique de l'Antiquaille ne pourra jamais être séparée dans notre esprit du nom de son Maître.

La grande bienveillance et la grande bonté qu'il nous a toujours témoignées font de nous son perpétuel obligé.

Nous lui exprimons ici notre fierté et notre gratitude de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur SOHIER

Professeur d'Hygiène

Agrégé du Val de Grâce

Au cours de nos années de Faculté, nous avons pu admirer ce Maître qui sait unir dans une parfaite harmonie l'esprit didactique de son enseignement avec celui de la recherche scientifique.

Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard et nous sommes heureux de lui exprimer ici notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Médecin des Hôpitaux

Nous tenons à lui dire ici notre admiration et notre reconnaissance pour tout ce qu'il nous a appris au cours de nos études dermatologiques où nous avons pu bénéficier de son enseignement marqué par la clarté de son esprit.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos profonds remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé COUDERT

Maître de Conférence à la Faculté

Ancien Chef de Clinique Dermato -- Vénérologique

Son dynamisme intellectuel, son enthousiasme scientifique et l'édectisme de son enseignement nous ont grandement facilité notre étude au Laboratoire de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille. Nous tenons à lui exprimer ici notre vive admiration.

A Monsieur le Docteur J. PELLERAT
Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique
Docteur ès Sciences

Non seulement il nous a inspiré le sujet de cette thèse, mais de plus il nous a été d'une aide continue au cours de l'élaboration de ce travail qui n'aurait pu être mené à bien sans ses conseils judicieux.

Son jugement sûr et son esprit de synthèse, témoins de sa vaste culture scientifique nous ont permis de nous familiariser avec des problèmes complexes.

Nous le remercions de l'amitié qu'il nous a toujours témoignée et nous nous permettons de lui dire ici notre sincère attachement.

A Monsieur le Docteur J.VAYRE
Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Nous le prions de croire à notre vive sympathie et nous lui adressons nos remerciements pour ses conseils.

A MESSIEURS

Les Docteurs J.ROUSSET, P.CUILLERET, P.BONDET et R. VACHON
Anciens Chefs de Clinique Dermatologique

Leur enseignement nous a été précieux au cours de nos trois années de dermatologie, qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur TERRIER
Chef de Service de Physiothérapie
à la Clinique Dermatologique de l' Antiquaille

Nous le remercions de son aide qui nous a permis de compléter ce travail et nous lui sommes reconnaissant de nous avoir enseigné des techniques qu'il possède avec une si parfaite maîtrise.

A Madame le Docteur S. GATÉ
Attachée au Laboratoire de Sérologie de la Clinique Dermatologique

Avec l'expression de notre respectueuse amitié, nous lui exprimons notre reconnaissance pour nous avoir enseigné d'une façon claire et agréable les questions de sérologie.

A Mademoiselle MURAT
Docteur en Pharmacie
Attachée au Laboratoire de Recherches

Ses travaux nous ont été d'une aide précieuse. Nous avons apprécié sa compétence jointe à son amabilité. Qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère et cordiale sympathie.

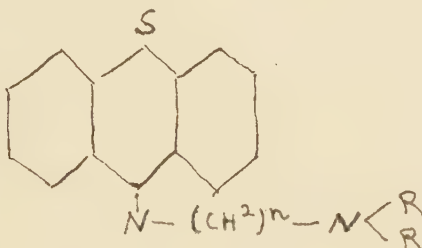
A MES AMIS ET CAMARADES DU CERTIFICAT d' ETUDES DERMATOLOGIQUES

I N T R O D U C T I O N

Aborder l'étude du 4.560 R.P. nouveau dérivé de la phénothiazine, incite à passer en revue les recherches antérieures qui ont mis en évidence les propriétés pharmacologiques diverses et assez spécifiques de chacun des composés de ce groupe chimique.

Les chercheurs français, chimistes, pharmacologistes, physiologistes et cliniciens, ont créé et mis au point une famille pharmacologique nouvelle, les antihistaminiques, qui ont été le point de départ de découvertes récentes de corps chimiques voisins, mais à action nerveuse centrale et périphérique prédominante.

En 1944-45, les chercheurs des laboratoires de la Société Rhône-Poulenc, sous l'impulsion de R. Viaud, étudièrent les dérivés de la phénothiazine en pensant que ces substances pourraient avoir quelque action chimiothérapique intéressante, par exemple comme antimalarique et trypanocide. Ces recherches ont montré que certains représentants de cette famille étaient doués d'une activité antihistaminique remarquable. Leur formule générale peut se schématiser ainsi :



La chaîne $(CH_2)^n - N(R)_2$ se trouve dans la plupart des antihistaminiques, mais à la différence de l'Antergan, elle est directement substituée sur l'azote du noyau. De plus, on trouve une molécule de soufre nucléaire.

Parmi les dérivés dont Halpern fit l'étude expérimentale, c'est surtout le 3.277 ou Prométhazine (diméthyl 1 amino 2' propyl 1') N dibenzoparathiazine qui s'est révélé d'une activité supérieure.

Ce composé (Phénergan Spécia) premier corps de cette série a marqué une étape importante dans le progrès de la chimiothérapie antihis-

taminique.

Les recherches effectuées par Halpern ont en effet montré qu'expérimentalement, ce produit possédait une activité antitoxique vis-à-vis de l'histamine nettement plus élevée que les dérivés de la phényléthylène diamine précédemment étudiés. De même, ce produit avait une action sur les différentes manifestations pharmacodynamiques de l'histamine (bronchospasme, spasme intestinal, effets vasculaires) et possédait une action antianaphylactique supérieure à celle du Mépyramine (Néo-Antergan) (Halpern), une action plus marquée sur la réaction de Prausnitz-Küstner (Pasteur Vallery Ravot, Mauric, Halpern et Holtzer) et sur l'oedème expérimental du rat par l'ovalbumine (Leger et Masson).

Ces propriétés antihistaminiques ont été largement mises à profit en clinique (Gaté, Pellerat, Moindrot) avec des résultats excellents dans l'urticaire, l'oedème de Quincke, le prurigo infantile, et des résultats variables dans les zonas, et certains eczémas et prurits.

D'autre part, ce composé possède une action sur la perméabilité capillaire, qu'il diminue, Halpern, Hamburger et Cruchaud l'ont mis en évidence sur l'oedème aigu du poumon expérimental du lapin.

A côté de ces propriétés, la Prométhazine s'est révélée douée d'une action sédatrice et hypnogène qui avait échappé aux premières investigations de laboratoire. En effet, parmi les effets secondaires notés au cours de l'expérimentation thérapeutique, on a remarqué que le Phénergan provoquait une somnolence assez marquée dans 58% des cas (Moindrot), celle-ci est parfois discrète, mais le plus souvent accusée, et peut se transformer en sommeil invincible, se prolongeant jusqu'à 15 ou 18 heures. Dans des cas exceptionnels (5 à 10%), on constate au contraire des phénomènes d'excitation, sous forme de nervosité, agitation et même insomnie.

Des études ont été ultérieurement reprises et ont montré que le produit avait une action diencéphalique et qu'il manifestait plus particulièrement une activité hypothermisante chez le rat et le lapin (Halpern et Briot). En clinique, Sigwald, Durel et Pellerat étudiant le Phénergan contre la maladie de Parkinson, observèrent l'action heureuse de ce médicament sur l'hypertonie et le tremblement. Ils pensent

que ces réussites thérapeutiques sont dues à une action antisynaptique sur la voie extra-pyramidale. D'autre part, le 3.277 administré dans le syndrome pyramidal, en dissocie les symptômes: le fait que l'automatisme médullaire est conservé, incita Sigwald à émettre l'hypothèse que cette disjonction synaptique se situe au-dessus de l'étage spinal.

L'action antalgique du 3.277 fut notée au cours des premiers essais thérapeutiques cliniques. Cette action explique les succès obtenus dans les zonas, les névralgies faciales et sciatiques, etc...

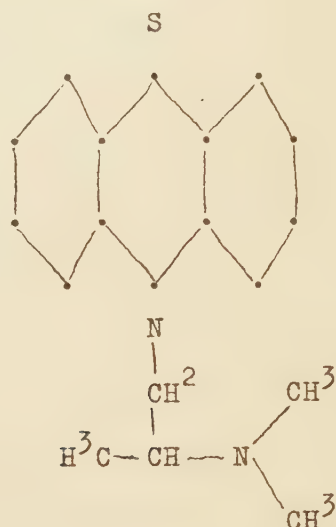
D'ailleurs le 3.277 a une action anesthésique locale importante qui est utilisée de diverses manières. En O.R.L., l'anesthésie de la muqueuse nasale est réalisée par le contact d'un tampon imbibé d'une solution de 3.277; en gastro-antérologie, le sirop de Phénergan a amené l'amélioration de gastralgies de causes diverses (ulcère, dyspepsie, etc...). L'application locale de crème au Phénergan améliore les prurits locaux dans un nombre important de cas.

Ainsi, cette série chimique de la phénothiazine paraît extrêmement intéressante; c'est pourquoi les chercheurs continuèrent leurs essais sur d'autres dérivés du même groupe chimique, espérant trouver d'autres corps toujours plus actifs.

Etudiant les modifications d'activités physiologiques apportées à divers antihistaminiques lorsqu'on remplace leur fonction diméthylamine par une fonction ammonium quaternaire, R. Ducret, Ph. Decourt, J. Fournel ont cherché à voir si cette substitution chimique permettait, sans diminution de l'activité proprement antihistaminique, d'augmenter l'action anticholinergique de grand intérêt thérapeutique, que possédait déjà faiblement le Phénergan, et d'atténuer certains effets secondaires sur le système nerveux central.

Une série de corps furent ainsi synthétisés et étudiés au laboratoire. Il résulte de cet ensemble de travaux que la plupart des dérivés à fonction ammonium quaternaire de divers antihistaminiques avaient perdu l'activité antihistaminique de leur base tertiaire correspondante, à l'exception de deux dérivés de la phénothiazine. L'un de ceux-ci fit même preuve d'une activité antihistaminique considérable, cependant que son action anticholinergique était fortement augmentée et que ses effets hypnotiques disparaissaient presque totalement.

Ce corps est le thiazinonium (3.554 R.P.) que les laboratoires Rhône-Poulenc Spécia ont introduit en thérapeutique sous le nom déposé de Multergan, répondant à la formule chimique suivante :



Sa formule est donc très voisine de celle du 3.277 R.P. et il ne diffère de ce dernier que par l'existence de ce groupe ammonium quaternaire qui lui confère cette activité anticholinergique et ganglioplégique à peine ébauchée par le 3.277.

D'après les travaux de Ducret et Decourt, il ressort que ce composé est un antihistaminique plus puissant que le Phénergan sur le test de l'intestin isolé de cobaye et sur le bronchospasme histaminique. De même que le Phénergan, il possède une action sur la perméabilité capillaire.

Ses propriétés anticholinergiques sont mises en évidence sur l'intestin isolé de lapin, et confirmées par l'étude de l'excitabilité vagale faradique et par son action antisécrétoire très nette, qui prévient l'apparition des ulcères gastriques provoqués chez le rat par la technique de Shay. A cette action anticholinergique du 3.554 est lié son pouvoir antisynaptique qui exerce une action paralysante du type nicotinique sur les ganglions neuro-végétatifs, et en corollaire une action spasmolytique (Pellerat).

En clinique, les indications du 3.554 sont représentées par les affections allergiques qui sont marquées d'une note cholinergique, tel l'asthme avec ses formes cliniques variées; on l'utilisera également

dans les indications courantes des antihistaminiques: coryza, urticaire, strophulus, maladie sérique, purpura allergique, etc...

L'intérêt particulier de ce composé réside dans sa tolérance qui est bonne. Administré par voie buccale, il ne provoque pas de somnolence, ni de gastralgies; mais parfois, on observe de petites manifestations vertigineuses et, avec des fortes doses, de la sécheresse de la bouche et des troubles passagers de l'accommodation. Ces derniers incidents se voient d'ailleurs plus fréquemment lorsque le produit est administré par la voie parentérale. Il est à noter, d'autre part, que la forme injectable met en évidence l'action cholinergique du produit d'une façon beaucoup plus nette que l'administration orale. Cette particularité est largement mise à profit dans les eczémas aigus et les dishidroses, où cette propriété anti-exosérose a une influence heureuse sur le processus de vésiculation et l'oedème associé.

Nous venons de passer en revue les différentes propriétés pharmacologiques et cliniques du Phénergan en mettant l'accent sur l'action centrale de ce dérivé de la phénothiazine et celle du Multergen à action antihistaminique et anticholinergique. Rappelons aussi que deux autres dérivés voisins de la même série chimique, possèdent une activité sur les systèmes nerveux central et végétatif périphérique qui a été mise à profit en clinique.

Il s'agit du (diéthylamino-2'-éthyl) N-dibenzoparathiazine - Diéthazine - (Diparcol) et du (diéthylamino-2' propyl-1') N-dibenzoparathiazine - Isothazine - (Parsidol).

Ces deux corps possèdent expérimentalement des propriétés ganglioplégiques de type nicotinique et inhibent à la fois les systèmes parasympathique et orthosympathique. Ils manifestent une activité spasmodique et sont doués par ailleurs d'une action centrale caractérisée par des effets analgésiants et hypothermisants. Ils sont, par contre, pratiquement dépourvus d'action antihistaminique.

Etudiés en clinique par J.Sigwald et à sa suite par de nombreux neurologues, ces médicaments se sont montrés pourvus d'une action très nette sur les syndromes parkinsonniens et certaines des propriétés qui avaient pu échapper aux pharmacologues ont été précisées.

Comme pour le Phénergan, l'action centrale de ces dérivés de la phénothiazine a été révélée par l'expérimentation thérapeutique.

Ainsi donc, le Phénergan, le Diparcol, le Parsidol, le Multergan ont une activité sur le système neurovégétatif central et périphérique. Sans doute les effets de ce tropisme nerveux sont-ils plus ou moins marqués suivant la constitution chimique de la chaîne latérale. La longueur de celle-ci est susceptible de renforcer ou d'atténuer certaines propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'isothazine (Parsidol) a un effet plus marqué que la diéthazine (Diparcol) sur le parasymphathique et sur les spasmes de l'intestin du lapin provoqués par le chlorure de Baryum ou l'acétylcholine et que par contre son effet est moindre sur le sympathique.

D'autre part, la substitution d'un ammonium quaternaire triméthylé que l'on trouve dans la formule du thiazinanium (Multergan) à la fonction diméthylamine de la prométhazine (Phénergan), augmente considérablement le pouvoir ganglioplégique anticholinergique de ce corps tout en atténuant ses effets secondaires sur le système nerveux central.

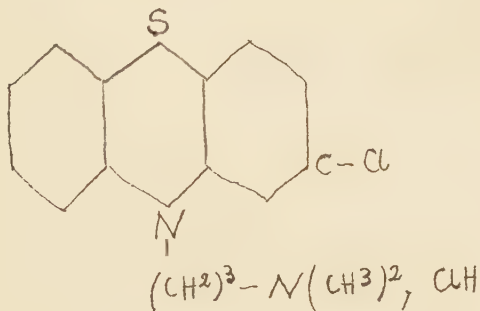
Ces quelques exemples qui n'ont nullement la prétention de résoudre le problème du mécanisme d'action d'un corps suivant une constitution parfaitement définie, illustrent cependant les jeux possibles des combinaisons chimiques à l'origine de propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques intéressantes.

On peut dire que tous les dérivés de la dibenzoparathiazine ont une affinité pour les cellules nerveuses comme le témoigne leur action antalgique, hypnogène, anesthésique. Cette affinité est mise en évidence par leurs propriétés potentialisatrices relativement aux médicaments nervins. Rappelons que Laborit eut le premier l'idée d'utiliser les effets du Phénergan au cours des anesthésies générales, puis ultérieurement ceux du Diparcol pour obtenir une neutralisation des réactions neurovégétatives à l'origine des chocs opératoires.

Ces faits thérapeutiques incitèrent ainsi les pharmacologues à étudier un grand nombre de dérivés afin de sélectionner ceux doués d'une activité nerveuse particulièrement intéressante. Ces recherches ont abouti à la découverte du 4.560 R.P. dont l'action centrale a été trouvée la plus puissante.

ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU 4.560 R.P.

Le (4.560 R.P.) est le chlorhydrate de chloro-3 (diméthyl amino-3' propyl)-10 phénothiazine. Il répond à la formule développée suivante :



Ce composé diffère des précédents dérivés de la phénothiazine par la substitution d'un atome de chlore à l'atome d'hydrogène dans le noyau de la phénothiazine, en position 3; il n'y a plus de chaîne éthylène diamine, mais une chaîne triméthylène diamine.

Pour ce composé, la Commission du Codex a adopté la dénomination de chlorpromazine.

Nous étudierons d'abord les propriétés pharmacodynamiques générales du 4.560, et nous développerons particulièrement celles qui sont susceptibles d'avoir une application en thérapeutique dermatologique.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES GENERALES DU 4.560 R.P. -

Ce composé a fait l'objet d'une vaste expérimentation de laquelle il ressort que ses propriétés sont nombreuses (S.Courvoisier, J.Fournel, R.Ducrot, M.Kolsky, P.Koetschet). Il se comporte à la fois comme un sympatholytique, un vagolytique, un spasmolytique et un sédatif; il accroît la réceptivité de l'organisme vis-à-vis des agents neuro-dépresseurs. Cet ensemble d'activités dirigées sur le système nerveux lui a valu le qualificatif de "neuroplégique". Outre cette action spécifique, il possède d'autres propriétés secondaires, d'intérêt variable, susceptibles elles-mêmes d'avoir des applications thérapeutiques.

Ses propriétés ayant trait au système autonome et aux centres nerveux méritent particulièrement de retenir l'attention.

Vis à vis du système neuro-végétatif, il se comporte comme un parasympathicolytique, avec une activité moindre que le Diparcol ou le Parsidol; ses propriétés antisécrétoires sont objectivées sur le rat, chez lequel il prévient l'ulcus gastrique provoqué selon la technique de SHAY. Il se comporte également comme un sympathicolytique par son activité adrénalytique, s'opposant aux effets hypertenseurs, toxiques, vasoconstricteurs, excito-moteurs de l'adrénaline, mais non à l'effet hyperglycémiant de celle-ci.

Sur le système nerveux central, le 4.560 possède de nombreuses propriétés intrinsèques, objectivées par différentes expériences sur l'animal.

Chez la souris, il empêche les convulsions provoquées par la nicéthamide; chez le lapin, les convulsions déclanchées par la nicotine sont diminuées dans la proportion de 60 à 85%; par contre, les convulsions d'origine médullaire provoquées par une injection de Strychnine ne sont pas modifiées par le 4.560, ce qui prouverait que l'activité du produit est dirigée sur l'encéphale.

Son action anti-émétique est importante; il s'oppose aux effets des vomitifs à action centrale, empêchant l'apparition des vomissements provoqués par l'apomorphine chez tous les animaux traités.

La preuve de l'action hypothermisante se fait aisément sur la souris et le chien, chez lesquels la température s'abaisse de un ou plusieurs degrés suivant la dose administrée. Cette action hypothermisante est supérieure expérimentalement à celle du Pyramidon.

La fièvre que provoque normalement chez le lapin l'injection intra-veineuse de Dmelcos n'apparaît pas chez l'animal traité. Cette constatation des effets antithermiques du 4.560 conduisit logiquement à étudier son influence sur la thermo-régulation et les combustions tissulaires. Les expériences sur les rats permirent de conclure à l'action inhibitrice du 4.560 sur le thermogénèse. Les animaux perdent leur faculté d'adaptation au froid et la consommation d'oxygène diminue. In vitro, on constate un ralentissement de la respiration tissulaire, surtout au niveau des cellules nerveuses.

Cette action sur le métabolisme de base a conduit LABORIT et HUGUENARD à la technique de l'hibernation artificielle, méthode à la

fois préventive et curative des états de choc traumatique et post-opératoire.

Les effets "potentialisateurs" de presque tous les anesthésiques, des hypnotiques tel le Sonéryl, des analgésiques tels Morphine, Dolosal, Aspirine, Asciatine, Salicylamide, Phénacétine, sont surtout employés en chirurgie. L'anesthésie potentialisée facilite la narcose, car l'association du 4.560 à l'anesthésique permet d'obtenir la perte de conscience et d'entretenir le sommeil avec des doses minimales d'anesthésique. Le risque opératoire est diminué ainsi que les complications post-opératoires.

L'action hypnotique et sédative constatée chez la plupart des animaux d'expérience, ainsi que l'action inhibitrice du réflexe conditionnel du rat sont également des manifestations de l'action centrale du 4.560.

Cet ensemble de propriétés dirigées sur le système neuro-végétatif et les centres nerveux fait l'originalité du produit.

De plus, il possède des propriétés antispasmodiques décelées sur l'intestin isolé du lapin où les spasmes provoqués par le chlorure de baryum ou l'acétylcholine cessent ou n'apparaissent pas; des propriétés antichoc (FOURNEL) s'exerçant aussi bien sur le choc hémorragique que sur le choc traumatique pur; enfin, il a une action sur la résistance et la perméabilité capillaire, ainsi que sur l'oedème.

D'autre part, la chloropromazine manifeste une certaine activité sur les différents appareils.

Sur le système cardio-vasculaire, ce médicament possède un pouvoir antifibrillatoire, découlant de ses vertus sympatholytiques et anti-synaptiques. Aux doses moyennes, il n'entraîne aucun trouble du rythme cardiaque; il retentit sur la circulation des coronaires d'un coeur de lapin isolé et perfusé en provoquant une vaso-dilatation et une augmentation de débit.

Sur l'appareil respiratoire, il se comporte comme un eupnéique.

Sur l'appareil urinaire, il ne provoque aucun trouble fonctionnel. L'examen du parenchyme rénal des sujets sacrifiés après intoxication aiguë ne montre que des lésions congestives discrètes, sans signes de glomérulite, ni altérations tubulaires.

Parmi les différents dérivés de la phénothiazine que nous avons

précédemment passés en revue, le Phénergan et le Multergan ont des propriétés antihistaminiques qui en font des médicaments d'un usage courant en dermatologie. Le 4.560 fait partie de ces amines dérivées de la phénothiazine qui, tels le Diparcol ou le Parsidol ne présentent qu'une activité antihistaminique négligeable en comparaison de celle que manifestent le Phénergan ou le Multergan.

En effet, sur le cobaye soumis à l'action des aérosols d'histamine (test de Schaumann), le 4.560, à la dose de 10mg/kg par la voie sous-cutanée n'assure aucune protection aux animaux pendant 10 minutes. La dose de 20mg/kg par la voie sous-cutanée est nécessaire pour leur conférer une protection dont la durée est inférieure à 1 heure, alors que le Phénergan, à la dose de 1mg/kg par la voie sous-cutanée, maintient son effet antihistaminique pendant 10 heures.

Le 4.560 se montre d'une activité encore inférieure à celle du Parsidol sur le test de BOVET-STRAUB, puisque la dose de 20mg/kg en injection sous-cutanée n'empêche pas le broncho-spasme mortel produit par 20 doses toxiques d'histamine.

Produit	Dose mg/kg s/c.	Dose mortelle d' histamine	Mortalité en %
Histamine	0,5	1	100
4.560 + histamine	20	5 10 20	0 25 100
Phénergan + histamine	20	1000 à 1200	0

Dans ce test, son activité antihistaminique est donc 100 fois plus faible que celle du Phénergan.

Ce nouveau composé n'a donc pas supplanté ses prédécesseurs dans la thérapeutique antihistaminique; en dermatologie les grandes indications des antihistaminiques restent inchangées; c'est une voie nouvelle que le 4.560 ouvre par son action neuroplégique centrale et péri-

phérique.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES INTERESSANT LA DERMATOLOGIE -

Rappelons tout d'abord qu'en dermatologie, les cadres de la spécialité ne sont pas tellement étroits qu'on ne s'intéresse qu'au revêtement cutané. L'origine de nombreuses dermatoses est à rechercher naturellement à des sources différentes et variées; on s'y emploie en faisant appel à d'autres spécialités, en faisant établir, par exemple, des bilans hormonaux, sanguins, etc., mais on insiste actuellement sur la part importante du système nerveux dans la genèse de certaines dermatoses qui lui sont parfois étroitement liées.

C'est par exemple le cas de ces dermatoses dont le nom est évocateur: les névrodermites. A l'origine de celles-ci, existe le prurit qui en est le symptôme essentiel et primitif. C'est une sensation particulière qui appelle le grattage, elle est comparable à une sensation de picotement, de frémissement, de fourmillement. D'autres caractères particuliers de ce prurit sont suffisamment éloquents pour se distinguer le plus souvent de ceux du prurit accompagnateur de dermatoses cliniquement définies. Il est le plus souvent très marqué et intermittent. Il apparaît surtout le soir, au moment du coucher, lors du déshabillage, et aussi après le travail, pendant les heures de repos, lorsque le sujet n'est plus soumis à ses occupations habituelles. Le prurit ne se manifeste ainsi que dans les périodes d'inaction et de détente. Il détermine ou il entretient une nervosité permanente du malade, crée parfois une véritable obsession et entraîne fréquemment de l'insomnie. Les physiologistes n'ont pu préciser si ce mode de sensation est sous la dépendance des nerfs sensitifs ordinaires ou s'il relève du système neuro-végétatif, comme il paraît plus probable.

Ce prurit entraîne des lésions de grattage, des lichénifications, qui sont elles-mêmes le point de départ d'autres sensations prurigineuses.

Il importe aussi de noter l'intervention du facteur personnel. Celui-ci est mis en évidence par la réponse au prurit provoqué. Certaines personnes réagissent plus ou moins suivant l'âge, le tempérament, les habitudes hygiéniques, l'existence possible de tares organiques. Ce prurit peut être éveillé ou augmenté par la suggestion ou l'auto-sugges-

tion. C'est ainsi que certaines personnes se grattent rien qu'en entendant parler de parasites. Ce caractère de suggestibilité nous conduit à aborder un domaine particulièrement intéressant, celui de la psycho-somatique en dermatologie, sur lequel l'intérêt se porte actuellement.

L'observation des réactions psycho-somatiques montrent dans ces cas fort nombreux de névrodermite, une irritabilité affective, une inadaptation émotionnelle de ces malades. Le comportement psychique de ceux-ci est sous la dépendance d'une altération qui porte essentiellement sur la sphère affective. Depuis longtemps, on a fait jouer un rôle aux chocs moraux, chagrins, pertes d'argent, frayeur, secousse morale, et il semble que ce soit la constitution psychique déficiente de ces sujets qui ne leur permet pas de retrouver leur équilibre et de surmonter les épreuves. Le caractère d'inadaptabilité serait à l'origine d'un transfert du comportement normal en un comportement pathologique représenté par le prurit. Les investigations psycho-somatiques actuelles ont pu mettre en évidence les causes morales suivantes: besoin d'affection, sentiments d'anxiété, de crainte, de tourment, d'hostilité, complexe d'infériorité, d'ambivalence, sentiments d'ambition, d'envie, de culpabilité, incompatibilité sexuelle (Gaté et Pellerat).

La fréquence des facteurs psycho-somatiques se retrouve d'ailleurs dans de nombreuses dermatoses, non seulement dans le prurit. De Graciansky et Stern rapportent de nombreuses observations confirmatives du rôle de ces facteurs dans des prurits, des eczémas, des lichens plans, des mélanoses de Riehl, des pelades, un psoriasis, une urticaire, une parakératose psoriasiforme. Gaté rapporte entre autres un cas de maladie de Duhring-Brocq survenu chez une femme après qu'elle ait assisté, pour la première fois, à une crise comitiale de sa fille.

Le mécanisme physio-pathologique de ce retentissement du psychique sur les manifestations cutanées peut s'expliquer par le réflexe conditionnel de Pavlov et par le rôle du diencephale et de la région hypothalamique dans la régulation de la vie affective (Camus et Roussy). Les centres hypothalamiques étant un véritable cerveau neuro-végétatif où aboutissent les stimuli psychiques et d'où partent les réponses somatiques.

Cette conversion des troubles psychiques en lésions organi-

ques serait pour Allendy un mode de soulagement de l'angoisse qui, transformée en une manifestation organique deviendrait plus facile à supporter que la maladie psychique elle-même.

En résumé, dans ces différents cas de névrodermite, où le prurit est l'élément essentiel, amenant l'insomnie chez ces malades souvent instables d'ailleurs au point de vue psychique; dans diverses autres dermatoses s'accompagnant de prurit, dans d'autres où les investigations ont permis de reconnaître à leur origine une cause morale; les propriétés hypnotique, sédative et inhibitrice du réflexe conditionnel du 4.560 pourront être utilement appliquées.

L'action sédative a comme corollaire une action antiprurigineuse qui entraîne la diminution ou la disparition de la sensation prurigineuse, amenant ainsi l'amélioration de l'état cutané, en faisant disparaître les lésions de grattage, les lichénifications, et permettent à la peau de retrouver sa souplesse.

L'action hypnotique sera des plus utile chez les malades nerveux, anxieux, agités, ayant des crises de prurit surtout vespérales ou nocturnes.

En effet, l'expérience sur les animaux de laboratoire montre que ceux-ci présentent, après injection du produit, un certain état de torpeur et de somnolence dont la durée et l'intensité sont fonction de la posologie appliquée. Il n'y a d'ailleurs aucun parallélisme entre l'action antihistaminique et l'action sédative, puisque le 4.560 est fortement sédatif, tout en étant dépourvu d'action antihistaminique.

L'action sur le réflexe conditionnel a été étudiée sur le rat. Expérimentalement on a créé chez celui-ci un réflexe conditionnel en l'entraînant à grimper le long d'une corde sous la stimulation d'un seul coup de sonnette. Le dressage fut long et délicat et nécessita 3.000 tests témoins pour sélectionner des rats grimpant en 2 à 3 secondes. Sur ces rats bien entraînés, différentes amines dérivées de la phénothiazine furent essayées, qui provoquèrent de la désorientation et de l'incoordination. Ce fut le 4.560 le plus actif. A dose faible, de l'ordre de 0,5mg à 1mg par kg en injection sous-cutanée, les animaux sont déjà moins réceptifs au stimulus auditif. A une plus forte dose, ils perdent le sens de la montée et de la descente; cependant ils gardent une puissance musculaire totale et ne présentent aucun signe de fatiguabilité.

Cette expérience sur le réflexe conditionnel montre qu'il y a une absence de réponse au stimulus, traduisant l'interruption synaptique produite par le médicament. Cette propriété est intéressante pour les cas de dermatoses dont les origines psychiques sont mises en évidence et qui nécessitent pour leur traitement l'action simultanée du dermatologue et du psychiatre. En thérapeutique psychiatrique, cette propriété est mise à profit, elle provoque la mise au repos, la déconnexion ou l'exclusion "des processus réactionnels qui, dans certains cas, peuvent constituer le substratum de la maladie, sinon la maladie toute entière" (Delay-Deniker et Harl). L'interruption peut se faire dans ces cas là, sur les centres diencephaliques et hypothalamiques de la vie affective que Camus et Roussy ont mis en évidence. Ainsi les stimuli psychiques qui y arrivent, n'engendrent pas de réponses somatiques.

Sur le même principe la psycho-chirurgie interrompt les interactions pathologiques entre le cortex et la base. Les psychiatres, associant le 4.560 avec des hypnotiques, barbituriques ou Phénergan, créent chez leurs patients un sommeil durable et calme. Après une phase d'indifférence et de somnolence, pendant laquelle anxiété et agitation disparaissent, les malades subissant cette cure de sommeil deviennent sensibles à la psychothérapie.

D'autres psychiatres, observant une conduite de traitement différente, ne visant pas à réaliser une cure de sommeil, emploient le Largactil seul (Delay et coll.) (Sigwald et Bouttier) dont ils font usage d'une façon continue et prolongée. Cette cure a une durée dépendant de la gravité et du caractère rebelle de l'affection. Les cas traités ont un substratum neuro-végétatif, probablement di-encéphalique, tels que les états d'excitation, de confusion, de dépression, l'insomnie, l'anxiété. Les résultats sont spectaculaires dans les états d'excitation du type maniaque, dans la confusion mentale. Les états d'anxiété, de dépression, d'insomnie, sont nettement influencés. Le médicament s'est révélé excellent dans l'insomnie rebelle.

Au cours du traitement, les malades sont un peu somnolents et comme indifférents, cependant le terme de "labotomie chimique" proposé pour caractériser l'état mental de certains patients ne paraît pas fondé (Delay). Les malades n'expriment pas d'euphorie, quoique conscients des effets favorables du traitement; on n'observe ni d'hyperactivité,

ni de confusion mentale.

Cette action centrale du 4.560 trouve naturellement une large application en thérapeutique psychiatrique. En dermatologie, elle constituera un des éléments du traitement des psycho-dermatoses, s'attaquant à la cause (prurit) de la dermatose, ou au terrain nerveux sur lequel celle-ci s'établit. Allant de pair avec cette thérapeutique pathogénique, les traitements dermatologiques agiront avec le maximum d'effet. De même, le prurit accompagnant les dermatoses pourra être influencé par l'effet sédatif du produit.

°
° °

ETUDE THERAPEUTIQUE DU 4.560 R.P. EN DERMATOLOGIE

Comme notre étude des propriétés du 4.560 R.P. le laissait prévoir, il apparait que les grandes indications dermatologiques de ce médicament sont représentées par les prurigos et les dermatoses s'accompagnant de prurit. Eventuellement, d'autres indications secondaires, encore à l'étude actuellement, pourront avoir un intérêt futur.

Nous avons essayé le 4.560 R.P. dans les névrodermites, les eczémas prurigineux, l'érythrodermie prémycosique, le zona, l'urticaire. Nous rapportons ici un certain nombre d'observations de malades traités à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille (Pr. Gaté). Toutes ces observations ont servi de base à la communication de J.Pellerat présentée le 28/11/1952 à la Filiale Lyonnaise de la Société de Dermatologie.

A) INDICATIONS MAJEURES.-

I - NEVRODERMITES .-

- Obs I - Derp.... Homme de 18 ans -

Père eczémateux, asthme dans l'enfance disparaissant spontanément à l'âge de 15 ans et accompagné d'eczéma.

Par ailleurs, intolérance aux graisses, chocolat.

Depuis l'âge de 15 ans poussées de prurit avec eczéma sec, lichénifié, localisé aux creux poplités et aux plis des coudes.

L'affection se manifeste surtout en automne et en hiver et disparaît presque complètement au printemps et en été.

Les différentes thérapeutiques essayées: Bromical, Emgé, Sédatifs nerveux, Phénergan, n'ont amené aucune amélioration.

Facteur psycho-somatique possible: travaille avec son père avec lequel il ne s'entend pas.

Nervosisme indiscutable se traduisant par un sommeil agité et des cauchemars.

Hospitalisé le 11/3/52 - Mis d'emblée au 4.560 R.P.

20/3/52: Après la 1ère injection de 50mgr de 4.560, environ 1h. 1/2 après la piqure, état lipothymique et sueurs froides.

Traitement poursuivi à raison de 50mgr de 4.560 per os dans la matinée, et 50mgr injectable le soir x 6 - puis 100mgr uniquement per os 3. Action spectaculaire du 4.560; dès le début du traitement, disparition à peu près complète du prurit, sommeil normal sans aucune agitation, les comprimés étant aussi actifs que le 4.560 injectable.

Bilans humoraux.-

Le 12/3/52 : { Glycémie: 1gr15‰ { G.R. 4.530.000 { P.N. 68
 { Urée: 0,20 { G.B. 9.100 { E. 5
 { Cholestérol: 1gr60 { L. 14
 { M.Mono 4
 { G.Mono 9

Le 18/3/52: { Urée: 0,22
 { Clearance urée: 51cm³
 { Pourcentage d'épuration: 94%
 P.S.P. en 1 h.10: 65 %

- Obs.II - Bar... Homme de 24 ans -

Antécédents familiaux: une soeur ayant présenté des crises nerveuses

Antécédents personnels: Asthme infantile ayant disparu vers l'âge de 15 ans.

Apparition peu de temps après de lésions cutanées à type d'eczéma avec un prurit intense. Ce prurit a persisté malgré les différentes thérapeutiques entreprises (Gardénal, Sirop de Phénergan, Bromure) avec cependant des périodes d'accalmie de courtes durées.

Ce malade a été hospitalisé le 24 Janvier à l'occasion d'une nouvelle poussée prurigineuse très intense s'accompagnant de lésions de grattage diffuses, avec atteinte de l'état général (amaigrissement de 5 à 6 kilos et asthénie prononcée).

Examen somatique: lésions de grattage disséminées sur la face, le cou, le tronc et sur les membres avec des plages de pigmentation. Une infiltration des téguments en certains endroits et, par ailleurs, des lésions eczématiformes.

Examen hématologique : rien à signaler sinon une éosinophilie à 20%.

Tests hépatiques normaux - Glycémie normale -

Myélogramme: éosinophilie avec une nette réaction réticulaire et plasmocytaire.

Electroencéphalogramme: normal.

Echec de l'association Procaine - Acide ascorbique.

Echec du Bromical I.V.

Mis le 8/2/52 au 4.560 R.P. (100mgr per os par jour).

Le 20/2/52, a pris 100mgr x 12 de 4.560 R.P.

Dès le premier jour du traitement le malade a ressenti un mieux être avec une amélioration franche du prurit qui s'est accentué par la suite.

Le prurit n'a pas entièrement disparu mais l'amélioration, aux dires du malade, se chiffre aux environs de 70% -

L'effet hypnotique et sédatif a été surtout marqué pendant les 48 premières heures (sans être toutefois incommodant) et le 4.560 semble maintenir chez ce sujet un état de calme sans effet hypnotique marqué.

Le sommeil nocturne s'est régularisé, on a supprimé tous les hypnotiques qui étaient pris couramment le soir au coucher.

Pendant ces 12 jours de traitement on a pratiqué quelques injections de Bromical. Cette association n'a pas donné d'effet plus marquant que le 4.560 seul.

Par allègement à cette amélioration subjective on note une très franche amélioration objective avec atténuation indiscutable de toutes les lésions cutanées.

- Obs.III - Char...Homme de 32 ans -

Père arthritique. L'affection remonte à l'âge de 7 à 8 ans, prurit important des avant-bras et des poignets.

Jusqu'à l'âge de 18 ans, plusieurs crises prurigineuses d'une durée de 1 à 2 mois survenant l'hiver. .

En 1944, à la suite d'un internement en Suisse, le malade présente un prurit des paupières supérieures se généralisant rapidement avec alternatives de poussées et de rémissions jusqu'en 1945 où apparaît une poussée généralisée érythémato-vésiculeuse très suintante qui disparaît en 1946 à la suite d'une grippe avec température à 40°.

Reprise des accidents en 1950, coïncidant avec un échec dans ses entreprises professionnelles.

Prurit très intense, plus marqué au cou et aux avant-bras, évolution sans période d'accalmie depuis cette date.

Différentes thérapeutiques essayées: calcium, placenta-fil, bromure, auto-hémothérapie sans résultat.

A l'examen, la peau est dans son ensemble épaissie, infiltrée, avec quelques lésions de grattage sans eczématisation.

Hospitalisé le 13/3/52 - Mis au 4.560 - Le 20/3/52 a reçu deux comprimés de 4.560 à 0,25 le matin et 2cc injectable le soir x 6, puis 100 mg per os x 2 -

Action très nette dès le début du traitement sur le prurit avec sensation de bien-être et sommeil normal.

Les comprimés paraissent aussi actifs que le 4.560 injectable.

Bilans humoraux.-

Le 13/3/52: { Glycémie: 1gr10%o { G.R. 5.180.000 { P.N. 50
 { Urée: 0,25 { G.B. 8.100 { E. 5
 { Cholestérol: 1gr70 { L. 18
 { M. 7
 { G.Mono: 20

Le 18/3/52: { Urée sanguine: 0,25
 { Clearance urée: 46cm³/minute
 { Pourcentage d'épuration: 85%

Tests hépatiques: Gros: 1cc90
 Thymol: 56u

P.S.P. en 1h10: 61% d'éliminé.

Revu le 10 avril, a continué depuis sa sortie de l'hôpital le 4.560 R.P. à la dose de 50mgr. le soir.

L'action antiprurigineuse du 4.560 s'est maintenue jusqu'à il y a une dizaine de jours. La peau était redevenue presque normale et le prurit avait pratiquement disparu. Depuis une huitaine de jours, malgré la poursuite du traitement, le prurit est redevenu très intense et le malade présente à nouveau des lésions de grattage disséminées.

Hospitalisé le 10 avril 1952.

Le traitement au 4.560 est continué à la dose de 50, puis 75, puis 100mgr per os + 50mgr le soir par voie I.M.

Le 28/4/52 a reçu, per os, 50mgr x 1 - 75mgr x 4 - 100mgr x 14 - et en injection, 50mgr le soir x 19.

Le renforcement des doses a été suivi par une diminution franche du prurit sans toutefois la disparition complète de celui-ci.

Parallèlement les lésions cutanées se sont de nouveau améliorées sans que la peau revienne tout à fait à la normale.

Enfin, il est à noter une action vraisemblable du 4.560 sur le centre thermique.

- Obs.IV - Gal... Homme de 23 ans -

Longue période d'eczéma pendant l'enfance et depuis crises intermittentes de prurit.

Depuis le 1er/11/51 le sujet est atteint d'un prurit continu, ferox diurne et surtout nocturne avec des lésions cutanées importantes de lichénification et d'eczématisation.

Pas de facteur psychique éventuel à l'origine de cette poussée qui a été traitée successivement par l'auto-hémothérapie, le bromure de sodium; les extraits de rate, le Belladéal, les antihistaminiques (Phénergan et Multergan) (mal tolérés: vertiges et somnolence) et localement par les pommades diverses sans aucune amélioration.

Le 10/3/52 on remet au malade des comprimés de 4.560 et on lui prescrit de prendre 2 comprimés à 0,25 le soir seulement.

Les comprimés sont pris avant le dîner le malade ayant remarqué que lorsqu'ils sont pris après le dîner ils provoquent des brûlures gastriques désagréables.

Sous cette réserve la thérapeutique est parfaitement supportée.

Dès le début du traitement l'insomnie disparaît complètement, le sujet passe de bonnes nuits, n'a plus de prurit nocturne et ressent très vite une sensation de mieux-être.

Dans la journée qui suit le prurit est discret ou absent et le sujet (fonctionnaire) n'est absolument plus gêné dans son travail.

Le 20/3/52 toutes les lésions de grattage, d'eczématisation, de lichénification sont très nettement améliorées et la peau reprend un aspect sensiblement normal.

Le traitement est poursuivi à la même dose.

- Obs.V - Melle Noug... 20 ans -

Jeune fille ayant subi un traumatisme cranien important dans l'enfance (fracture du crâne).

Se plaint d'un prurit généralisé depuis de nombreuses années.

Lésions de lichénifications et d'eczéma sur le visage, les bras, et les membres inférieurs (surtout au niveau des plis).

Essai du 4.560 per os et I.M. - per os: 50mgr x 5 -

I.M.: 50mgr x 1 - 100mgr x 1 - 50mgr x 1 - 100mgr x 3 - 50mgr x 1 -

Action antiprurigineuse médiocre.

Aucun effet hypnotique, la malade se trouvant plutôt agitée et passant de mauvaises nuits.

Par ailleurs, en fin de traitement, on note une élévation thermique entre 38 et 39°.

- Obs.VI - Cos... Homme de 55 ans -

Prurit généralisé depuis plusieurs années.

Prurit très marqué, pratiquement continu, s'accompagnant de lésions de grattage sur tout le corps, sans lésions dermatologiques particulières.

Echec de toutes les thérapeutiques utilisées jusqu'alors (antihistaminiques, calmants généraux, etc...)

Rien à signaler à l'examen général.

Urée - Glycémie - Cholestérol : normaux.

Examen hématologique: 15% d'éosinophiles.

Echec de l'association Procaine - Acide Ascorbique.

Mis au 4.560 R.P. à la dose de 100mgr per os le 11 Février.

Le 18/2/52: a reçu 100mgr x 8 de 4.560.

Aucune amélioration du prurit, aucun effet secondaire, lorsque le 4.560 est utilisé seul.

L'association 4.560 R.P. + Bromical n'a pas d'action supérieure.

Arrêt du 4.560 le 19/2/52.

Mis au Gardénal: 15cgr par jour, associé au 4.560 injectable.

Le 25/2/52, l'association Gardénal: 15cgr, puis 10cgr + 50mgr de 4.560 a amené en 24 heures une amélioration considérable du prurit. Le sommeil est à nouveau possible et pendant cette période le sujet passe une bonne partie de la journée à dormir.

Arrêt du Gardénal, on maintient le 4.560 injectable à la dose de 100mgr par jour.

Le 3/3/52, le 4.560 seul maintient l'amélioration, le sujet ne se gratte pratiquement plus. Les lésions de grattage ont totalement disparu et la peau est nette.

A noter une élévation de la température depuis plusieurs jours entre 38 et 39°.

On arrête le 4.560.

Bilan humoral :

(G.R. 4.280.000	{ Hémoglobine: 70 %	Formule { P.N. 61
(G.B. 14.000	{ Valeur globulaire: 0,76	{ E. 14
		{ L. 13
		{ M. 12

Bilan rénal :

S.P.I.M. en 72 minutes: 49%
 Duration rénale: 41cm³/minute
 Clearance urée: 76%

Tests hépatiques: Gros: 2cm³ 2
 Thymol: 48

Gphaline - Cholestérol: négatif.

Le 8/3/52: On a arrêté le 4.560 depuis le 2 au soir. La température est tombée progressivement à 37° mais depuis 48 heures le prurit a repris avec la même intensité qu'au début.

Essai du 4.627 R.P.: 100mgr par jour.

Le 10/3/52: a reçu 100mgr x 2 - Action nette sur le prurit.

On essaie, à titre psychothérapique, de remplacer le 4.627 par l'eau distillée: 2cc matin et soir.

Le 13/3/52, devant la reprise du prurit on reprend le 4.560 à la dose de 100mgr par jour (I.M.).

Le 19/3/52, l'action antiprurigineuse du 4.560 est à nouveau manifeste, le sujet ne se gratte plus, dort bien, mais la température depuis trois jours tend à nouveau à se déniveler.

Bilan humoral:

{ G.R. 4.410.000	{ Hémoglobine: 70%	Formule { P.N. 79
{ G.B. 10.800	{ Valeur globulaire: 0,71	{ E. 4
		{ L. 10
{ Urée sanguine: 0,32		{ M. 5
{ Clearance urée: 38cm ³ /minute		{ Méta myélo 2
{ Pourcentage d'épuration: 71%		

Chez ce sujet la première période du traitement au 4.560 avait comporté 100mgr per os par jour sans résultat thérapeutique, alors que les périodes suivantes ont comporté la même dose par voie parentérale avec un résultat thérapeutique très satisfaisant.

On essaie alors de reprendre la voie buccale à la dose de 100mgr par jour.

Le 22/3/52, la dose de 100mgr per os est insuffisante et le prurit est réapparu. On augmente à 150mgr.

Le 30/3/52: 150mgr x 6 -

Effet antiprurigineux très satisfaisant. On diminue la dose.

Le 31/3/52 : 100mgr per os paraissent insuffisants. On augmente à nouveau à 150mgr.

Le 5/4/52: A reçu ces derniers jours: 150mgr x 5 -

Le malade ne se gratte plus.

On lui donne par la suite du sirop de Phénergan le soir avec un résultat assez bon, mais nous revoyons le malade le 17 avril et il nous signale que le Phénergan est insuffisant et qu'il a eu recours avec succès à 2 ou

3 comprimés de 4.560 R.P. par jour depuis sa sortie de l'hôpital le 10 Avril.

A signaler pendant cette dernière période de traitement une dénivellation de la température au-dessous de la normale.

27/3/52: P.S.P. I.M. en 70 minutes: 54%

8/4/52 :	(G.R.	5.480.000	(P:	74
	(G.B.	7.200	(E:	6
			(L:	12
			(M:	5
			(Méta:	3

- Obs.VII - Dup...Homme de 21 ans -

Névrodermite évoluant depuis 1950 s'accompagnant d'un prurit ferox traité par les sédatifs habituels sans aucun résultat. Atteinte du psychisme du malade qui est préoccupé, anxieux.

Hospitalisé le 27/10/52.

Glycémie, azotémie: normales.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

Examen radioscopique négatif. Etat général déficient.

Lésions cutanées diffuses, papuleuses et érosives.

Mis au 4.560 R.P. per os et injectable à la dose de :

50mgr per os le matin - 50mgr injectable le soir (lot 4.007) -

Dès le début du traitement, disparition du prurit.

Le 31/12/52 le malade demande à quitter le service, après avoir reçu:

50mgr per os x 4 et 50mgr injectable x 4.

Il ne se gratte plus et l'état psychique est transformé, euphorie faisant place à l'état de préoccupation anxieuse bien explicable.

Quitte le service avec un traitement per os.

Parmi ces différents cas de névrodermites certains apparaissent comme des prurigos diathésiques de Besnier (I - II - IV) d'autres sont des prurits essentiels, le prurit constituant le premier symptôme en date. Dans tous les cas, la peau présentait des lésions de grattage disséminées sur le tronc, la face ou les membres, ou sur l'ensemble du tégument, avec parfois des plages de pigmentation, des lésions de lichénification, d'eczématisation, la peau était épaissie et infiltrée par endroits. Certains sujets avaient des lésions unguéales dues à l'usure par le grattage: usure des bords libres avec aspect brillant de l'ongle, d'autres avaient un état général déficient (II - VII) avec amaigrissement. On relève souvent chez ces malades un terrain nerveux spécial, se manifestant par un sommeil agité, des cauchemars (I), un état d'anxiété (VII); et parfois un facteur psychosomatique à l'origine du prurit: le malade de l'observation III a eu une nouvelle crise - il en avait déjà dans l'enfance - coïncidant avec son internement en Suisse, une autre apparut après un échec dans ses entreprises professionnelles; parfois il semble que ce n'est pas un choc émotionnel unique qui déclenche le syndrome, mais la somme des contrariétés quoti-

diennes, c'est le cas du malade de l'observation I qui voit son prurit s'installer alors qu'il travaille avec son père avec lequel il est en mésentente.

Dans certains cas, on retrouve un terrain neuro-arthritique familial: certains malades avaient de l'asthme infantile (I - II - IV) remplacé par de l'eczéma qui fait place lui-même à une névrodermite évoluant pour son compte; un même sujet asthmatique, eczémateux, avait une soeur qui présentait des crises nerveuses (II), un autre avait un père arthritique (III). Ces cas rappellent la conception de l'atopie soutenue par les auteurs américains à la suite de Coca.

Chez ces différents malades, de nombreuses thérapeutiques avaient été auparavant essayées: c'est ainsi que toute la gamme des sédatifs nerveux avait été prescrite avec en plus les traitements visant à modifier le terrain eczémateux; Bromical, Gardénal, Belladénal, antihistaminiques (Phénergan, Multergan), Emgé, auto-hémothérapie, extraits de rate, Placentafil. Ces médicaments n'ont apporté qu'un soulagement temporaire ou parfois aucun, et c'est l'échec de ces traitements avec la reprise ou la continuation du prurit qui les amena à consulter.

On est surpris à la lecture des observations, devant les beaux résultats apportés par le 4.560. En effet, sur les 7 cas de névrodermite que nous rapportons, nous n'avons observé qu'un échec, avec des effets paradoxaux: aucun effet sédatif et même agitation (V). Dans tous les autres cas, l'action fut parfois spectaculaire, avec disparition du prurit dès le début du traitement (I - II - III - IV - VII). Parfois celui-ci ne disparaît pas complètement (II) ou récidive (III). Mais l'amélioration du cas II est extrêmement importante et permet au malade de mener une vie normale; quant à la récidive de l'observation III, elle fut jugulée par le renforcement des doses. Le résultat est donc fonction de la posologie et parfois du mode d'administration. C'est ainsi que le malade de l'observation VI ne ressentit aucune amélioration avec les prises orales du médicament, alors que les mêmes doses injectées amenèrent un résultat thérapeutique très satisfaisant.

L'action hypnotique se manifeste en général parallèlement à l'action antiprurigineuse. Les malades ne ressentent plus leur prurit, qui parfois est exacerbé au moment du coucher, peuvent dormir tranquillement. Mais ce n'est pas seulement la disparition du prurit qui amène le sommeil,

mais l'action centrale du 4.560 elle-même, car le sommeil fut normal sans aucune agitation chez un sujet qui connaissait des nuits agitées avec cauchemars (I), il revint chez un insomnique (IV). En général, après une phase de demi-somnolence qui n'est pas incommode, le sommeil nocturne se régularise, et le sujet passe des nuits calmes. Nous reviendrons du reste sur la différenciation de l'action hypnotique et antiprurigineuse du 4.560 dans le chapitre suivant.

Parallèlement à cette disparition du prurit, l'état cutané s'améliore, puisque les sujets ne se grattent plus: nous avons dit que le prurit conditionne les lésions cutanées dans ces névrodermites. Les lésions de grattage, d'eczématisation, de lichénification disparaissent, la peau se désinfiltre, reprend sa souplesse.

Les résultats éloignés ont été variables: certains malades ont été définitivement soulagés de leur prurit, d'autres ont connu de nouvelles rechutes, rapidement jugulées par la reprise du traitement; enfin chez d'autres sujets, le prurit a réapparu malgré la poursuite du traitement, mais a cédé avec des doses plus fortes.

II - ECZEMA.

- Obs.VIII - Fa... Femme de 60 ans -

Eczéma généralisé, prurit assez intense, surtout marqué le soir.

Essai du 4.560 per os: 50mgr x 1 - 100mgr x 4 -

Effet antiprurigineux assez net mais se plaint de fatigue, d'asthénie.

On réduit la dose à 50mgr par jour x 5 -

Action thérapeutique modérée.

Courbe thermique irrégulière (clochers).

- Obs.IX - Jot... Homme de 45 ans -

A fait en février, mars, un séjour dans le service pour un eczéma du genou gauche avec extension aux membres supérieurs.

Après une période d'amélioration est à nouveau hospitalisé le 24/3/52 pour des lésions identiques d'évolution aiguë.

Le malade est tout d'abord mis au Multergan injectable: 5cgr x 3

10cgr x 5 - sans action nette sur l'eczéma malgré le traitement local associé.

Le sujet accuse par ailleurs un état d'agitation, il dort mal, et le 2 Avril on le met au 4.560, 50mgr pris dans la soirée.

Le 11 Avril 1952, a pris 50mgr per os x 10.

Action sédatrice très nette du produit, le malade passe de bonnes nuits. L'eczéma s'est progressivement amélioré (traitement local).

La température s'est maintenue à la normale.

On arrête le 4.560.

Le 16/4/52, le malade présente des troubles psychiques à type de délire de la persécution qui nécessitent son transfert dans un hôpital psy-

chiatrique.

Ces troubles psychiques semblent sans rapport avec le traitement au 4.560.

- Obs.X - Groz...Homme de 67 ans -

Eczéma généralisé ayant débuté il y a environ 3 ans.

Prurit intense surtout vespéral nocturne, surajoutant aux lésions d'eczéma des lésions de grattage avec aspect vernissé des ongles et usure des bords libres. Oedème important du bras droit.

Mis au 4.560 R.P. le 17 avril: 100mgr par jour.

Le 30 avril a reçu: 100mgr x 12.

L'effet sédatif et antiprurigineux du 4.560 a été manifeste dès les premiers jours du traitement.

L'oedème du bras droit a disparu 5 jours après le début du traitement.

Toutefois l'action antiprurigineuse du 4.560 a été insuffisante et a été complétée par des injections de bromure de calcium.

Fas d'action évidente sur la courbe thermique qui se maintient cependant au-dessous de 37° pendant une partie du traitement.

- Obs.XI - Sach...Homme de 43 ans -

Eczéma généralisé - Hospitalisé une première fois du 6/3/51 au 6/4/51.

Traité par le 3.554 et le Phénergan per os.

Pas d'action antiprurigineuse nette de ces deux antihistaminiques.

Intolérance au Phénergan (syndrome d'excitation) alors que le 3.554 est bien toléré.

Le 23/4/51 le malade revient pour une poussée généralisée d'eczéma très suintante et très prurigineuse apparue trois jours après la reprise de son travail (soudeur à l'arc).

Essai du Bromical associé au 4.560 R.P. per os.

Le 30.4.51 a reçu l'injection I.V. de Bromical par jour + 30mgr de 4.560 x 5 -

Pas d'action antiprurigineuse nette. Gastralgies depuis 48 heures.

Essai du 3.554 R.P. I.M. Le 6/5/51: 10cgr x 5 - 5cgr x 1.

Pas d'action sur le prurit.

Sècheresse de la bouche très accusée, nausées, troubles de l'accommodation. Le malade refuse le traitement.

- Obs.XII - Chal... Homme de 62 ans -

Malade ayant présenté plusieurs poussées d'eczéma depuis 1947 et à nouveau hospitalisé le 27/3/51 pour des lésions localisées aux jambes, à la face et sur le tronc. Prurit très intense.

Mis au 3.554 R.P. 60cgr per os x 6 - Pas d'action antiprurigineuse.

Le 3.554 est continué associé au 4.560 per os.

Le 9/4/51 a eu: 0gr60 de 3.554 per os x 4 + 10mgr de 4.560 x 2 - et 20mgr de 4.560 x 2 -

Très bonne tolérance - Persistance du prurit.

Arrêt du 3.554, mis au Bromical.

Le 11/4/51 a reçu 3 injections I.V. de Bromical et 30mgr 4.560 x 3.

Persistance du prurit.

Action hypnotique ? le malade dort très bien la nuit et quelquefois dans la journée.

Mis au 3.554 injectable. Le 20/4/51 a reçu: 5cgr I.M. x 1 -

10cgr I.M. x 1 - 50gr I.M. x 1 -

Pas d'action antiprurigineuse nette, persistance d'éléments vésiculeux sur les bras. Après chaque injection, sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation.

En résumé, action médiocre du 3.554 per os ou I.M. sur le prurit, pas d'action potentialisatrice de 30mgr de 4.560 et du bromure.

- Obs.XIII - Clar....Homme de 37 ans -

Antécédents d'eczéma remontant à l'enfance; alternant avec des crises d'asthme. Depuis une dizaine d'années le malade est couvert d'eczéma avec quelques périodes brèves de rémission.

A l'examen: eczéma généralisé sur tout le corps avec de très nombreuses lésions de grattage. En certains endroits les lésions sont très suintantes.

Par ailleurs, lésions des ongles dont le bord libre est usé.

Grosses adénopathies Etat général déficient. Malade nerveux, irritable (ayant déjà présenté quelques épisodes mélancoliques).

Mis le 21 Avril au 4.560 R.P. Reçoit pendant toute la durée de son hospitalisation: 100mgr per os x 8 associés à 50mgr I.M. x 6, puis 150mgr per os x 12, puis 100mgr per os x 10.

Dès les premiers jours de traitement le malade accuse un soulagement, le prurit est moins important.

L'adjonction de 4.560 I.M. n'a pas d'effet beaucoup plus marqué et provoque des douleurs dans les masses musculaires fessières.

L'augmentation des doses per os entraîne une atténuation plus marquée du prurit, celui-ci devenant très supportable, n'étant marqué que le soir mais permettant toutefois au malade de passer de bonnes nuits. Parallèlement les lésions cutanées se sont améliorées d'une façon très sensible: disparition des lésions de grattage, disparition des lésions suintantes au point que lorsque le malade quitte le service il ne persiste que quelques lésions érythémato-vésiculeuses sur les bras et sur les jambes.

La température a été prise régulièrement chez ce sujet. La courbe thermique se maintient autour de 37° avec cependant des petites poussées: à 38°5 une fois, à 37°8 une autre fois.

- Obs.XIV - Gros... Homme de 67 ans -

Début d'eczéma remontant à trois ans à la suite d'une fracture du 1/3 inférieur de la jambe droite, les lésions d'eczéma se sont développées au niveau de la jambe puis se sont étendues à tout le membre inférieur droit, puis au gauche, puis aux membres supérieurs et au visage.

A l'examen: lésions des membres inférieurs, des bras avec oedème du bras droit. Prurit intense surtout vespéral nocturne entraînant quelques lésions de grattage.

Essai du Phénergan pendant 48 heures: pas d'action antiprurigineuse nette.

Mis au 4.560 R.P. - 100mgr per os le 17 Avril 1952.

Le 2 Mai 1952: a reçu 100mgr x 12.

Dès le début du traitement le prurit a diminué et rapidement l'oedème du bras droit a rétrocedé.

Localement: traitement classique.

Le 2 Mai quitte le Service très amélioré.

- Obs.XV - Stok... Homme de 25 ans -

L'affection a débuté en Janvier 1952; eczéma de la face puis extension progressive au cou, sur le tronc et les bras.

D'emblée les lésions ont été très suintantes et très prurigineuses. Hospitalisé à Belfort les différents traitements essayés ont été sans effet et le malade nous a été adressé avec le diagnostic d'érythème prémycosique.

En fait il s'agit bien d'un eczéma particulièrement intense avec nombreuses lésions de grattage sur le visage, le cou, le tronc, les bras et les jambes.

Le prurit est continu avec des exacerbations diurnes ou nocturnes exagérant le nervosisme constitutionnel de ce malade. Ce sujet présente en effet des crises de larmes et il est très affecté par son affection dermatologique, prétend qu'il ne guérira jamais, qu'il a une affection grave, etc...

L'examen sanguin ne montre rien d'anormal, sauf une éosinophilie à 15%. La biopsie cutanée élimine formellement le diagnostic d'érythème prémycosique et confirme celui d'eczéma.

A son entrée le prurit est très marqué avec une insomnie à peu près totale pendant les 45 premières heures malgré un traitement local adoucissant.

Le 16/6/52 le malade est mis au 4.560 R.P. per os: 50mgr le premier jour, puis 100mgr le jour suivant, sans action nette sur le prurit. On essaie alors le 4.560 injectable (lot 1.001) à raison de : 25mmgr le matin, 25mmgr le soir.

Ce traitement est continué jusqu'au 23 Juin, soit pendant 6 jours.

Dès le premier jour du traitement le malade peut dormir, les jours suivants le prurit diminue franchement pour disparaître presque complètement.

Le 23/6/52 le malade nous signale que les injections sont fort douloureuses et qu'il a l'impression d'avoir un abcès qui se constitue dans la fesse. En fait il n'existe qu'une induration des masses musculaires de la fesse, mais le 4.560 injectable doit être interrompu.

On poursuit par le 4.560 per os à la dose de 50mgr le soir pendant trois jours.

En fin de traitement les lésions cutanées sont très améliorées, l'eczéma a pratiquement disparu, il n'y a plus de lésions de grattage et il est à noter que le 4.560 a eu un effet très heureux sur le psychisme de ce sujet dont l'état dépressif était très accusé lorsqu'il a été hospitalisé. Cet état dépressif a disparu assez rapidement pour laisser place à un état euphorique très remarquable.

Pendant le traitement au 4.560 la température a été assez irrégulière; aux environs de 36° au début du traitement par le 4.560, entre 37 et 38° ultérieurement.

- Obs.XVI - Becou... Homme de 31 ans -

Malade présentant un eczéma des avant-bras provoqué par le climat. Cet eczéma évolue depuis environ 2 mois 1/2; les lésions sont suintantes et très fortement prurigineuses.

Pas d'amélioration par le traitement local associé au Bromical I.V.

Le 16/6/52 on essaie le 4.560 injectable: 25mgr le premier jour puis 50mgr le jour suivant (lot 1.001), mais le malade se plaint d'une asthénie profonde, d'une sensation de courbature et d'une somnolence continuelle.

On supprime le 4.560 injectable et on lui donne du 4.560 per os: 50mgr x 6, Per os le 4.560 est bien toléré.

Le prurit est très favorablement influencé et progressivement les lésions d'eczémas s'améliorent. Cette amélioration paraissant cependant due au traitement local plus qu'au traitement général.

- Obs.XVII - Amed...Homme de 44 ans -

Hospitalisé pour un eczéma de la région pubienne, génitale et des cuisses. Prurit très marqué débordant la région atteinte, entraînant l'insomnie.

Malgré une rapide amélioration des lésions sous l'influence du traitement local, persistance d'un prurit intense entraînant de l'insomnie.

Essai du Phénergan - 2 comprimés le soir au coucher - sans résultat, puis du Phénergan injectable - 5 ctgr le soir - sans résultat.

Essai du 4.560 injectable - 50mgr le soir - du 13/10 au 22/10 -

Effet immédiat sur le prurit qui diminue d'intensité et permet au malade de dormir, mais le malade accuse une douleur locale après chaque injection (lot 942).

Pour cette raison on essaie l'auto-hémo-splénothérapie, puis l'Emgé, puis le Bromical, mais devant la reprise intense du prurit le 4.560 est repris: 50mgr le soir puis 50mgr matin et soir, pendant une semaine.

Le lot 942 se montrant toujours douloureux on essaie le lot 101. La tolérance locale reste médiocre et on perçoit dans la masse musculaire de la fesse de petits modules douloureux.

Par contre, action très franche sur le prurit qui, sous l'effet du produit, a de nouveau disparu.

Après quelques jours d'interruption essai du lot 4.007: une injection de 50mgr matin et soir pendant 4 jours. Réactions douloureuses aussi marquées que précédemment.

La courbe thermique a été suivie régulièrement; dans l'ensemble elle n'a pas été modifiée, sauf avec le lot 4.007 où le malade a présenté pendant 48 heures une élévation thermique à 38° transitoire.

- Obs.XVIII - Loca...Homme de 53 ans -

Début de l'affection cutanée en 1952.

Dyshidrose palmo-plantaire à forme de parakératose psoriasiforme traitée par différents topiques locaux et des moyens généraux avec des résultats incomplets.

Hospitalisé le 14/12/52 -

Traité par l'hyposulfite, rate et traitements locaux avec une amélioration incomplète.

Le malade est un petit anxieux, préoccupé, pour lequel on essaie le 4.560 R.P. - 50mgr par jour en 4 prises x 6.

Aucune action sur le fond mental.

Le malade signale que le 4.560 l'empêche de dormir.

- Obs.XIX - Per...Homme de 69 ans -

Eczéma des deux jambes avec prurit intense.

Essai du 4.560 R.P.: 50mgr le soir x 3 -

Pas d'action sur le prurit.

Action hypnotique nette le premier jour et le malade repose bien les deux jours suivants.

- Obs.XX - Dig...Homme de 36 ans -

Eczématides généralisées. Malade agité, dormant mal.

Mis à deux comprimés de 4.560 - 50mgr x 5 -

Action hypnotique la première nuit, les quatre jours suivants l'insomnie demeure inchangée.

Ces malades présentent, outre leurs lésions d'eczémas, des lésions de grattage (obs.X, XIII, XIV, XV) et parfois l'usure des ongles provoquées par le prurit important qui accompagne leurs dermatoses, avec présence d'adénopathies dans un cas (obs.XIII). Le prurit est un des symptômes fonctionnels de l'eczéma, mais il est parfois exagéré par l'état nerveux du sujet (obs.XIII - XV), il est parfois peu net (obs.IX - XX).

Parmi ces 15 observations, il y a 10 cas d'eczéma prurigineux. Sur ces dix cas, nous relevons 7 succès et 3 échecs (obs. XI - XII - XIX). Parmi ces derniers, l'absence d'une action antiprurigineuse est probablement liée à la faiblesse des doses administrées. En effet, 30mg seulement furent donnés dans deux cas (obs.XI - XII), associés au Bromical intra-veineux, dans le but de vérifier s'il y avait une action potentialisatrice du 4.560 et du bromure. Cette association ne se révèle pas heureuse. L'autre malade (obs. XIX), présentant un eczéma prurigineux des jambes, reçut 50mg pendant 3 jours sans action nette sur le prurit. Il est à noter que ces cas correspondent au début des essais thérapeutiques.

Dans les 7 autres cas, le médicament eut un effet antiprurigineux modéré dans un cas (obs.VIII), assez satisfaisant dans le cas n°X, satisfaisant dans deux cas (obs.XIII - XIV), très satisfaisant dans 3 cas (obs. XV, XVI, XVII).

L'effet hypnotique n'est pas toujours lié à l'effet antiprurigineux. Comme nous l'avons déjà fait remarquer dans le chapitre précédant, ces deux actions sont parfois dissociées chez le même malade. C'est ainsi que nous notons, dans l'observation XII, concernant un malade atteint d'un eczéma généralisé prurigineux, une absence d'action antiprurigineuse, alors que l'action hypnotique est très nette, le malade dormant très bien la nuit et parfois dans la journée. C'est également le cas d'un malade atteint d'un eczéma des deux jambes avec prurit intense (obs.XIX).

Dans trois autres cas, le 4.560 fut administré dans des eczémas non prurigineux. C'est en effet sur le fond mental que l'on désirait agir, ces malades étant particulièrement nerveux, anxieux, psychasthéniques (obs. IX - XVIII - XX). Dans un cas, on relève une action sédatrice nette

(obs.IX), mais les deux autres cas sont des échecs; le 4.560 n'eut aucun effet sur le fond mental du malade de l'observation XVIII et l'empêche de dormir; chez le malade de l'observation XX, l'action hypnotique s'épuise au bout d'une journée, l'insomnie reprenant ensuite comme avant le traitement.

D'autre part, il est intéressant de voir si le 4.560 a une incidence quelconque sur l'évolution de l'eczéma lui-même.

Nous savons qu'il possède une action anti-oedème qui fut nette dans 2 cas (obs.X, XIV); le premier concernant un eczéma généralisé avec oedème du bras droit qui disparut 5 jours après le début du traitement, l'autre un eczéma des jambes avec également oedème du bras droit qui rétro-cède dès le début du traitement. Dans un autre cas, les lésions suintantes disparurent rapidement (obs. XIII); l'eczéma disparut presque complètement en fin de traitement dans l'observation XV. Mais il faut reconnaître que ces lésions eczémateuses sont fortement influencées par la thérapeutique locale adoucissante pratiquée simultanément, et il faut faire la part de l'un et l'autre dans les résultats. Il est probable que le 4.560 empêchant le grattage, soulage d'autant les lésions dermatologiques, empêchant l'excoriation et l'infection, permettant ainsi aux pommades d'avoir le maximum d'effet.

A ces observations détaillées, nous ajouterons les résumés suivants qui appuient nos commentaires.

- Fiche n°37.286 -

Eczéma aigu généralisé - 50mgr per os x 20 - Effet hypnotique et sédatif plus marqué que le Phénergan.

- Fiche n°37.783 -

Eczéma aigu du visage. Nervosité extrême. Prurit très marqué. 50mgr I.M. x 2, puis 50mgr per os x 5 - Effet sédatif remarquable.

- Fiche n°37.686 -

Eczéma sec généralisé. Sujet préoccupé. Surmenage professionnel. Insomnie. 50mgr per os x 10 - Excellent résultat sur le sommeil, le nervosisme.

- Fiche n°37.724 -

Eczéma aigu généralisé. Diathèse neuro-arthritique, plusieurs atteintes. Insomnie. Prurit. 50mgr per os matin et soir x 18 - Retour du sommeil à la normale, action sédatrice nette sur le prurit.

- Fiche n°36.178 -

Eczéma de la jambe droite développé au pourtour d'une fistule osseuse. Prurit intense. 50mgr per os matin et soir x 10 - Action sédative nette sur le prurit, surtout au début du traitement. Les comprimés de Largactil provoquent quelques brûlures d'estomac (gastrite ancienne).

- Fiche n°37.593 -

Eczéma de la région inguinogénitale avec éléments à distance (bras et avant-bras). Sujet très nerveux, anxieux. Soucis professionnels et conjugaux. Prurit intense. Insomnie. 50mgr matin et soir x 3. Peu d'amélioration. La posologie est augmentée - 150mgr pro die x 15 - (100mgr per os, 50 mgr I.M.) - Action satisfaisante. Diminution du prurit. Amélioration progressive de l'état mental. L'anxiété faisant place à une sensation de bien-être et d'euphorie. L'arrêt du Largactil entraîne la réapparition du prurit. La reprise du médicament le fait disparaître à nouveau.

- Fiche n°34.810 -

Eczéma suintant des bras et avant-bras. Nombreuses poussées antérieures. Prurit modéré. 100mgr per os x 8 - Pas d'action nette.

- Fiche n°37.184 -

Eczéma sec généralisé. 50mgr I.M. x 3 jours. Réactions générales; sub-agitation nocturne. Etat lipothymique. Etat ébrieux pendant ces trois jours de traitement. Localement les injections sont mal tolérées et entraînent des douleurs irradiant dans le membre inférieur.

- Fiche n°36.626 -

Eczéma sec généralisé. Malade agité, hypernerveux, insomniaque. Prurit très intense. 100mgr per os x 6 - Action calmante très remarquable. Disparition du prurit. Retour du sommeil. Euphorie.

B) INDICATIONS MINEURES.-

LES ERYTHRODERMIES PREMYCOSIQUES

- Obs.XXI - Bian...Homme de 53 ans -

Hospitalisé en Mars 1951 pour une érythrodermie mycosique évoluant depuis déjà plusieurs années.

Lésions érythémato-squameuses généralisées à tout le corps sans intervalle de peau saine avec infiltration de la peau qui est épaissie, lardacée, fissurée par endroits. Etat général médiocre. Sensation permanente de prurit avec cuisson extrêmement vive.

Adénopathies importantes dans tous les territoires ganglionnaires. Malade traité successivement par la radiothérapie, le thiomalate de soude, la Caryolysine, avec des résultats incomplets sans action nette sur le prurit. L' A.C.T.H. utilisé à trois reprises a amené chaque fois une transformation passagère de l'état cutané avec disparition pratiquement

complète de l'éruption.

Disparition des sensations subjectives de prurit, mais l'arrêt de la thérapeutique a été suivi par la reprise de l'affection avec exacerbation des symptômes.

Malade actuellement en traitement par le radiophosphore.

Toutes les thérapeutiques antalgiques ou antiprurigineuses essayées n'ont donné aucun résultat.

Le 13/2/52 - Bilan hématologique:

{ Glycémie	1gr10	{ P.N.	49
{ Protéines totales:	70gr%	{ E.	19
{ G.R.	4.100.000	{ L.	13
{ G.B.	15.000	{ G.L.	12
		{ M.	7

Reçoit le 13/2/52 une dose de 3 millicuries de phosphore radioactif.

Le 24/2/52, à la suite de ce traitement, le malade accuse une nette réviscence de son prurit avec augmentation du processus desquamatif qui entraîne une exosérose très intense.

On essaie à tout hasard le 4.560 injectable, à la dose de 100mgr par jour.

Le 29.2.52 le 4.560 amène un soulagement du prurit qui persiste toutefois.

Cependant le malade accuse une sensation de mieux être, est plus calme, dort mieux.

Un examen hématologique donne :

{ G.R.	3.740.000	{ F.N.	59
{ G.B.	20.000	{ E.	14
		{ B.	1
		{ G.L.	3
		{ L.	18
		{ M.	5

Le 3/3/52, l'effet heureux du 4.560 s'est accentué. Le malade signale qu'après chaque injection il a une sensation de calme assez durable et 2 injections de 50mgr paraissent suffire pour les 24 h. Pendant quelques jours on a associé au 4.560 des Supposédol, cette association a paru heureuse puisque 1 Supposédol seul n'apporte pas de soulagement réel.

Le 7/3/52, on note une amélioration de l'état cutané et ganglionnaire à mettre au compte du radiophosphore.

L'action du 4.560 se maintient.

On substitue au 4.560 le 4.627.

Le 11/3/52, a reçu 100mgr de 4.627 x 3 -

Le sujet, non prévenu, trouve que les injections n'ont plus le même effet et dit qu'on lui a changé ses piqûres.

Reprise du 4.560 jusqu'au 19/3/52, à la dose de 100mgr par jour avec toujours le même effet sédatif.

Depuis le 28/2/52 la température se maintient en plateau aux environs de 38°.

Bilan hématologique :

{ P.N.	48	{ G.R.	3.350.000
{ E.	11	{ G.B.	14.000
{ L.	37		
{ M.	5		
{ M $\dot{e}$ ta M.	1		

- Obs.XXIII - Ode...Homme de 46 ans -

Malade suivi depuis plusieurs années pour un érythème prémycosique ayant fait à plusieurs reprises des séjours à la Clinique à l'occasion de nouvelles poussées de son affection qui a été traitée à plusieurs reprises avec succès par la radiothérapie.

Depuis Novembre 1951 la radiothérapie n'a plus d'effet.

Le malade a partiellement bénéficié d'une cure d'A.C.T.H. mais le résultat a été passager et il a fait à la suite une généralisation de son éruption avec atteinte progressive de tous les territoires ganglionnaires.

Cette affection s'accompagne d'une sensation de prurit avec cuisson; d'anxiété, avec atteinte de l'état général et anorexie.

Traité actuellement par le radio-phosphore.

Le 20/2/52 on essaie le 4.560 comprimés, puis comprimés et injectable. Sous l'influence du produit le malade accuse une sensation de mieux-être avec calme permanent, un sommeil relativement normal et une diminution franche des sensations de prurit avec cuisson.

Le 18/2/52: Bilan hématologique -

{G.R.	4.460.000	{P.N.	59
{G.B.	6.500	{E.	4
		{B.	1
		{L.	7
		{G.L.	17
		{M.	12

Le 7/3/52, l'action du 4.560 se maintient.

Le malade a fait une nouvelle poussée de son affection avec extension et aggravation des lésions. Sensations subjectives fort pénibles, accentuation de l'état d'anxiété avec idées de suicide. Toutefois le 4.560 maintient son effet sédatif et le malade est attaché au produit comme à la morphine.

La substitution du 4.627 au 4.560 du 7 au 14/3/52 n'est pas remarquée par le sujet, le 4.627 manifestant un effet sédatif sensiblement identique au 4.560 avec cependant un effet moins marqué sur l'état nerveux. C'est ainsi que le malade repose jusqu'à 1 heure du matin alors qu'antérieurement le sommeil était plus prolongé.

On reprend donc le 4.560 R.P.

Le 20/3/52: Pendant 5 jours le malade reçoit 100mgr de 4.560 et s'en trouve bien.

Depuis que le sujet reçoit du 4.560 sa température s'est élevée entre 37 et 38° et ces derniers jours aux environs de 38°.

Bilan hématologique :

{G.R.	4.020.000	{P.N.	64
{G.B.	15.000	{E.	10
		{L.	13
		{M.	11
		{Méta M.	2

P.S.P. en 1 heure 10: 56%

L'érythrodermie prémycosique est une dermatose qui compte au nombre de ses symptômes le prurit, celui-ci est en général extrêmement

accentué, s'accompagnant de sensation de cuisson, d'ardeur, constituant une véritable douleur et frappant beaucoup le moral des malades. Chez un de nos malades (obs.XXI) toutes les thérapeutiques antialgiques et antiprurigineuses furent essayées sans résultat. Le traitement classique consiste en la radiothérapie qui a une action heureuse en général sur l'état cutané, mais malheureusement son effet s'épuise, et on arrive à un stade difficile au point de vue thérapeutique où les symptômes fonctionnels sont toujours aussi intenses. C'est à ce moment-là que le Largactil fut administré dans ces deux érythrodermies, avec un résultat très satisfaisant. Le prurit ne fut pas complètement soulagé, mais diminué dans des proportions telles que les malades se sentirent beaucoup mieux et passèrent de bonnes nuits.

Donc ces deux cas montrent que le 4.560 est une thérapeutique extrêmement intéressante dans l'érythrodermie prémycosique puisqu'elle soulage notablement le prurit. Elle n'a pas d'incidence sur l'évolution de la maladie, mais permet d'alléger le sort de ces malades lorsqu'ils sont arrivés au stade radio-résistant de leur dermatose.

Il faut rapprocher de ces observations, plusieurs cas d'hématodermies diverses (réticuloses) auxquels on a administré du Largactil. L'action sur le prurit a été variable. Le plus souvent le prurit a été atténué sans toutefois être complètement soulagé.

2
°
° °

Le 4.560 fut essayé d'autre part dans divers cas dermatologiques tels que zona, maladie de Duhring-Brocq, capillarite nécrotique, ulcère trophique...

Z O N A S

- Obs.-XXIII - Bensen...Homme de 65 ans -

Malade ayant présenté à la fin de l'année dernière une sciatique du membre inférieur droit dont les manifestations douloureuses ont disparu en Janvier dernier.

Se présente le 23 avril avec un zona du membre inférieur droit à topographie sciatique dont certains éléments se retrouvent sur la face plantaire.

Le zona a débuté le 19 avril, il s'accompagne de douleurs assez marquées, à type de brûlures et de lancées, avec impotence fonctionnelle et partiel-

le du membre inférieur.

Hospitalisé le 23 avril est mis au 4.560 R.P. I.M. - 50mgr le premier jour - 100mgr le 24 avril - 50mgr les jours suivants jusqu'au 29 avril. De plus, depuis le 26 avril, le malade prend 100mgr per os de 4.560 (jusqu'au 1er Mai), soit x 5 -

Les effets thérapeutiques sont assez difficiles à juger. Il semble toutefois que le 4.560 ait diminué en quelques jours l'intensité des douleurs qui ont disparu à peu près complètement en fin de traitement.

A noter, par ailleurs, que les injections I.M. de 4.560 ont été assez douloureuses.

Le 2 Mai, le zona a évolué normalement vers la guérison et les vésiculobulles sont en voie de dessiccation.

Pendant toute la période pendant laquelle le malade a été soumis au 4.560 la température s'est maintenue élevée entre 38 et 39°.

- Obs.XXIV - Melle Zu...17 ans -

Hospitalisée quelques semaines plus tôt avec diagnostic d'anémie. Rentre avec zona intercostal en pleine éruption.

Avait eu épisode fébrile quelques jours plus tôt avec point de côté thoracique.

A l'entrée: Phénergan 2cc - Auréomycine 1g50 - Radiothérapie - Au 3ème jour de traitement, alors que les algies étaient déjà moins vives, 4.560 R.P.: 150mgr par jour.

Disparition pratiquement totale des douleurs au 2ème jour du traitement.

- Obs.XXV - Ther...Homme de 63 ans -

Zona thoraco-abdominal D₁₂ L₁ droit. Algies persistantes à type de douleurs sourdes, contusives, depuis un an.

Inefficacité de tous les traitements employés: radiothérapie, Phénergan, Nicyl, Vitaminothérapie forte, etc...

Du 17/3/52 au 24/3/52, 4.560 R.P. 100mgr par jour en 4 comprimés. Aucun soulagement et plutôt, dit le malade, exacerbation des phénomènes douloureux.

La prise associée de 4 comprimés d'Aspirine pendant les jours suivants n'amène pas d'amélioration.

Du 30/3/52 au 3/4/52 - 4.560 R.P? injectable - 150mgr par jour -

Aucun résultat, les manifestations douloureuses ne sont absolument pas modifiées et le malade ressent la même impression d'exacerbation qu'avec les comprimés.

- Obs.XXVI - Mme Chap...64 ans -

Zona facial le 1er Décembre 1949 atteignant uniquement la branche maxillaire inférieure avec intégrité de l'ophtalmique.

Depuis lors, persistance d'algies zonateuses avec fonds douloureux continu et paroxysmes intermittents.

Aucun traitement n'a été efficace: Auréomycine, vitaminothérapie, sédatifs banaux.

L'association Di Hydan - Gynergène n'a donné une sédation que très partielle.

Du 12/3/52 au 22/3/52 - 4.560 R.P. - 100mgr par jour en 4 comprimés. Nette amélioration des manifestations douloureuses évaluées aux 2/3 par la malade.

Du 22 au 27/3/52 - 4.560 R.P. - 100mgr + 3 comprimés de Di Hydan et 3

comprimés de Gynergène. Pas de potentialisation.
Donc effet favorable du 4.560 mais pas absolu.

L'action sédatrice du 4.560 se manifeste par une diminution des douleurs zonateuses dans 3 cas sur les 4 que nous rapportons. Les deux premiers cas concernent un zona traité au début de son évolution: l'un d'eux (obs. XXIV) fut très heureusement influencé par la thérapeutique, qui se montre supérieure au Phénergan, à l'Auréomycine et même à la radiothérapie, puisque les douleurs ne disparurent qu'avec le 4.560 et très rapidement (2 jours). L'autre eut un résultat au bout de 7 jours de traitement, à ce moment les douleurs disparurent. Si ce cas ne paraît pas constituer une réussite spectaculaire il faut cependant tenir compte de l'âge du malade (65 ans). Très souvent, à cet âge là, les phénomènes douloureux persistent après l'éruption zonateuse et sont parfois extrêmement rebelles à la thérapeutique.

Ce fut le cas d'un malade de 63 ans (obs. XXV) qui est le seul échec que nous rapportons. Ce malade ne ressentit aucun soulagement de ses douleurs, et même celles-ci furent exacerbées. Il faut également tenir compte, dans cette observation et dans la suivante, du fait qu'il s'agissait d'algies post-zonateuses et non de douleurs accompagnant le zona lui-même. Notre dernier cas concerne une malade de 64 ans qui avait été atteinte d'un zona facial 4 mois auparavant, et qui fut soulagée nettement de ses algies par le 4.560, alors qu'Auréomycine et diverses thérapeutiques avaient été inefficaces.

En conclusion, les cas que nous rapportons, s'ils ne sont pas spectaculaires, montrent que l'action sédatrice du 4.560 peut être utilement appliquée dans ces cas de zona notamment chez le vieillard et dans les cas d'algies post-zonateuses, si difficiles à traiter.

MALADIE DE DUHRING BROCC

- Fiche n°36.696 - Homme de 72 ans -

Malade agité. Insomnie. Sensation de cuisson. 4.560 associé à A.C.T.H. 50mgr per os - Désorientation. Ebriété. Effet hypnotique le 1er jour. Bon sommeil par la suite. Disparition de la sensation de cuisson.

- Homme de 81 ans -

Forme grave de Dühring, très douloureux. 50mgr per os permettant un sommeil calme et une atténuation des douleurs.

URTICAIRE CHRONIQUE

- Obs.XXVII - Reb...Homme de 29 ans -

Urticaire chronique durant depuis 6 mois. Pas de cause évidente. Troubles intestinaux pour lesquels le malade a fait une cure à Châtel, sans résultat sur ses démangeaisons. Nervosisme modéré. Le 4.560 a été prescrit à la dose de 2 comprimés le matin, 2 comprimés le soir.

Effet hypnotique très marqué, la simple prise de 2 comprimés le matin à 8 heures provoque un état de somnolence pour toute la journée et qui se prolonge jusqu'au lendemain matin.

Le malade essaye alors 1 comprimé le soir, puis 1/2 avec un effet très désagréable (tête lourde, sommeil avec cauchemars).

Avec 4 comprimés n'a pas présenté d'urticaire; à doses moindres reprise de l'éruption et des démangeaisons.

L'intolérance absolue du sujet au Largactil ne permet pas de commenter l'effet thérapeutique du produit sur l'urticaire; il est cependant à noter que la dose de 4 comprimés en a empêché l'apparition.

Dans une autre observation qui nous a été rapportée (Dr.Pelletrat) l'action du Largactil a été satisfaisante à la dose de 100mgr per os pro die. Nous pensons toutefois, qu'en dehors des cas où l'urticaire peut être entretenue par un facteur nerveux, les médicaments antihistaminiques gardent toutes leurs indications dans cette affection.

CAPILLARITES NECROTIQUES

- Obs.XXVIII - Verg...Homme de 54 ans -

Malade hospitalisé pour capillarites nécrotiques de la jambe droite, évoluant depuis plusieurs semaines, se traduisant par de très larges plaques escarrotiques, ayant été jusqu'alors traitées d'une façon insuffisante et se trouvant, de ce fait, infectées avec un placard inflammatoire s'étendant de la moitié de la jambe au-dessus du pied.

Le malade accuse des douleurs assez violentes.

En plus du traitement local il est mis au 4.560 R.P. - 50mgr par jour du 26/9/52 au 2/10/52 soit x 7 - (lot 4.007).

Dès le début du traitement le malade a accusé une sensation de mieux être, il a pu dormir et ses douleurs extrêmement violentes de la jambe se sont très rapidement améliorées.

En fin de traitement les lésions locales s'améliorent mais il est difficile de faire la part du 4.560 dans cette amélioration en raison du traitement local désinfectant mis en oeuvre.

Pendant toute la période où le malade a reçu du 4.560 R.P. il a présenté une température assez irrégulière.

Chez ce malade, le 4.560 fut donné dans un but sédatif avec succès, en effet les douleurs violentes que ressentait ce malade furent en partie calmées et le malade put dormir. Nous retrouvons là, l'action

antalgique inconstante mais parfois très remarquable que nous avons signalée à propos des algies post-zostériennes.

ULCERE TROPHIQUE POST-PHLEBITIQUE

- Obs.XXIX - Tron...Homme de 39 ans -

Phlébite bilatérale des membres inférieurs à l'âge de 16 ans. Quelques années plus tard apparition de varices et d'ulcères des deux jambes, ulcères non douloureux mais récidivant tous les trois ou quatre ans et se cicatrisant après quelques mois de traitement. Un traitement sclérosant des varices a manifestement aggravé l'état circulatoire périphérique et le malade est hospitalisé une première fois en Août 1951 pour un ulcère de jambe à droite, évoluant depuis deux ans, et un ulcère à la jambe gauche évoluant depuis un an.

Pas de troubles artériels. Oscillations normales.

Ulcérations atones qui sont traitées en Août - Septembre 1951 par Dilvasène per os et I.A. et traitement local. Sous l'influence du repos et de la thérapeutique la cicatrisation est obtenue en deux mois. Ce malade revient en Septembre 1952, pour une récurrence localisée à la cheville gauche, cet ulcère évoluant depuis environ 5 mois. Ulcère atone sur terrain cicatriciel entouré d'une ganguescléreuse et pigmentée.

Le malade est mis au repos et est traité par le 4.560 R.P.

Il reçoit en I.M. du lot 4.007: 50mgr x 1 - 25mgr x 1 - 50mgr x 3 - 100mgr x 2 - 75mgr x 1 - 50mgr x 1 - puis, per os: 50mgr le soir pendant 7 jours.

La tolérance des injections I.M. a été satisfaisante localement. Au début du traitement les injections ont provoqué une sensation de vertiges avec somnolence marquée, troubles qui se sont progressivement amendés.

Localement applications de pommade douce et on note, assez rapidement, une tendance à la cicatrisation de l'ulcère, cicatrisation qui est complète 15 jours après le début du traitement.

Cette rapidité d'évolution comparée à l'action thérapeutique antérieure paraît plaider en faveur d'une action du 4.560 (action sympatholytique et vaso-dilatatrice ?).

Cette évolution rapide et favorable d'un ulcère trophique de jambe est apparemment à mettre sur le compte de l'effet sympatholytique du 4.560. En effet, alors que les précédentes thérapeutiques demandèrent deux mois pour obtenir la cicatrisation, celle-ci fut obtenue en 15 jours avec le 4.560.

PELADE

Constatant fréquemment des troubles du caractère et de l'émotivité, et une constitution dystrophique chez de nombreux peladiques, certains auteurs ont pu administrer du 4.560 avec succès dans de nombreux cas de pelades. Une communication fut faite à ce sujet par le

Dr. Juster qui nous l'a aimablement fait parvenir.

°
° °

Ces différentes dermatoses dont nous ne rapportons que quelques observations semblent devoir bénéficier de la thérapeutique par le Largactil. En effet, certains symptômes peuvent bénéficier de l'une ou l'autre propriété du Largactil: sédative (zona, douleurs diverses), hypnotique, sympatholytique et vasodilatatrice, comme ce fut le cas dans l'ulcère de jambe.

C) INDICATIONS EVENTUELLES.-

Parmi les nombreuses propriétés du 4.560, certaines pouvant avoir un intérêt en dermatologie, sont encore à l'étude quant à leurs indications thérapeutiques. Tels sont par exemple, les effets produits par le 4.560 sur la résistance et la perméabilité capillaire ainsi que sur l'oedème. De plus, l'action anesthésique locale puissante du 4.560 a déjà fait l'objet d'une expérimentation clinique.

ACTION SUR LA RESISTANCE ET LA PERMEABILITE CAPILLAIRE

ETUDE EXPERIMENTALE -

L'effet provoqué par le 4.560 sur le système vasculaire de l'oreille du lapin et les remarques tirées des observations cliniques ont amené les pharmacologistes à étudier l'action qu'exerce le produit sur la résistance et la perméabilité capillaire. Les variations de la résistance capillaire du cobaye avant et après administration intrapéritonéale de 4.560 furent mesurées par la technique de Bourne (Nature, 152, 659 (1943)) qui, comme celle de Zecho, consiste à déterminer la dépression nécessaire pour provoquer l'apparition de pétéchies sur la peau de l'animal préalablement épilé. La ventouse utilisée, d'un diamètre de 4mm, était appliquée pendant 20 secondes en 6 endroits voisins de la peau de la région dorso-lombaire. La dépression causant l'apparition de pétéchies dans 80% des cas, fut arbitrairement fixée comme mesure de la résistance capillaire. Dans les mêmes conditions, du soluté physiologique fut injecté à des cobayes servant de témoins, afin d'éliminer l'effet dû à la manipu-

lation des animaux. Aux doses de 10 à 20mg/kg intra-péritonéales, le 4.560 ne provoque aucun effet sensible sur la résistance capillaire du cobaye et les variations observées chez les témoins et chez les animaux traités sont identiques 4 heures après l'administration du produit.

Plus intéressant est l'effet qu'exerce le 4.560 sur la perméabilité capillaire qui a été étudiée chez le rat et le lapin par le test de Spagnol. Cette méthode consiste à injecter chez l'animal, par voie veineuse, une solution de bleu trypan et à déterminer l'apparition du colorant sur les parties cutanées préalablement épilées et irritées par badigeonnage au xylol ou au chloroforme. Chez le rat, à la dose de 12,5mg/kg sous-cutanés, le 4.560 ralentit l'apparition du bleu et l'empêche totalement à la dose de 50mg/kg sous-cutanée; chez le lapin, le 4.560 est moins actif et il est nécessaire d'injecter 50 à 100mg/kg par la voie sous-cutanée, pour atténuer le passage du bleu dans les zones irritées.

Sur ce test, l'activité du 4.560 est sensiblement égale à celle du Phénergan (S.Courvoisier, J.Fournel, R.Ducret, M.Kolsky, P.Koetschet).

D'autres expériences, également relatives à l'action du 4.560 sur la perméabilité capillaire furent pratiquées au laboratoire de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille (J.Pellerat, Melle Murat). Ainsi fut étudié le rôle du 4.560 sur le test au chlorure d'éthyle et dans les brûlures expérimentales.

a) pour le test au chlorure d'éthyle, on prend le rat comme animal d'expérience. On pratique chez celui-ci une injection intra-veineuse de 1cm³ de bleu d' Evans (solution à 0,05%). Immédiatement après on projette du chlorure d'éthyle, pendant une durée de 15 secondes, sur le flanc préalablement épilé. Une tache bleue apparaît au bout de quelques minutes à l'endroit de cette projection. Le temps d'apparition de cette tache est compté chez les animaux témoins et chez les animaux traités. Ceux-ci répartis en différents lots, reçurent, une demi-heure avant l'expérience, respectivement une dose de 50, 40, 20, 10mg par kg. de 4.560, par la voie sous-cutanée. Le tableau suivant réunit les différents résultats.

Ces résultats semblent équivalents dans l'ensemble à ceux des précédents auteurs. La dose de 50mg retarde l'apparition de la tache bleue

		Nombre d' animaux	Résultats
Rats témoins		8	8 réactions + en 5'
4.560	50mg/kg	2	2 réactions + en 1 h.
4.560	40mg/kg	6	2 réactions négatives 1 réaction + en 10' 1 " + en 15' 1 " + en 1 h. 1 " + en 3 h.
4.560	20mg/kg	3	1 réaction + en 10' 1 " + en 15' 1 " + en 1 h.
4.560	10mg/kg	3	1 réaction + en 15' 2 " + en 30'

d'une façon importante; sur 6 animaux, la dose de 40mg l'empêche dans 2 cas, et la retarde notablement dans 2 autres cas.

b) Les brûlures expérimentales furent réalisées chez le cobaye et le rat par une technique simple qui donne chez les témoins des lésions identiques et constantes.

Cette technique consiste à appliquer sur le flanc de l'animal, après épilation préalable, le fond plat (25mm de diamètre) d'un ballon contenant 30 cc d'eau à 65 degrés pendant une durée de 30 secondes.

De cette manière est réalisée une brûlure du second degré, c'est-à-dire une phlyctène suivie de la formation d'une escarre superficielle importante s'étendant à toute la surface brûlée.

L'intensité de la réaction fut évaluée de la façon suivante: 1 croix (+) pour érythème, 2 croix (++) pour phlyctène; 3 croix (+++) pour escarre. On additionne le nombre total de croix pour les animaux témoins d'une part et les animaux traités d'autre part. Le rapport de ces deux nombres permet de calculer le pourcentage des protections.

Chez ces animaux, le 4.560 fut administré avant et après la réalisation expérimentale de la brûlure à la dose de 40mg/kg par la voie sous cutanée dans des lots différents de rats, et à la dose de 25mg/kg chez le cobaye.

Les résultats de cette expérience sont indiqués dans le tableau suivant:

RATS.-

	Lot	Nombre d' animaux	Intensité	Protection %
Traitement préventif (4560 administré 1 h. avant la brûlure)	Témoin	12	34+	47
	Traité	12	16+	
Traitement curatif (4560 administré simul- tanément à la brûlure)	Témoin	5	12+	66
	Traité	5	8+	
Traitement curatif (4560 administré 1 h. après la brûlure)	Témoin	5	14+	64
	Traité	5	9+	

COBAYES.-

Traitement préventif	Témoin	5	12+	75
	Traité	5	9+	

D'autres expériences furent pratiquées, montrant le rôle du 4.560 dans l'oedème expérimental.

En 1937, Selye a constaté que l'injection d'ovalbumine détermine chez le rat l'apparition d'un oedème du museau et de l'extrémité des membres. Par la suite, il a été montré (Léger, Masson, Prado) que les antihistaminiques de synthèse étaient capables d'empêcher l'apparition de cet oedème. Halpern et Briot ont étudié, dans ce domaine, l'action du Phénergan et ont conclu que l'effet antihistaminique du produit est responsable de l'inhibition du syndrome oedémateux du rat dû à une altération de la perméabilité capillaire.

Récemment Morrisson et coll. ont montré que, chez le rat, l'in-

jection de dextrane est accompagnée de la formation d'un oedème semblable à celui que provoque l'ovalbumine, et ils supposent également qu'une augmentation de la perméabilité capillaire en est à l'origine.

S.Coursoisier, J.Fournel, R.Ducrot, M.Kolsky, P.Koetschet, étudient sur ces oedèmes expérimentaux l'action éventuelle du 4.560, qui, bien que dépourvu de propriétés antihistaminiques, a montré sur la perméabilité capillaire une activité comparable à celle du Phénergan.

Des rats d'un poids moyen de 120grs ont reçu, par voie intrapéritonéale, soit la solution d'ovalbumine (1cc à 13%), soit la solution de dextrane (300mg/kg). Des animaux d'autres lots traités dans les mêmes conditions ont reçu, 30 minutes auparavant, par voie sous-cutanée, des quantités variables de 4.560 ou de Phénergan. Dans le cas de l'ovalbumine on a situé l'oedème grâce à l'injection de bleu Trypan. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Agent oedématogène		Agent antioedème		% d' animaux oedématiés
Produit	Dose mg/kg i.p.	Produit	Dose mg/kg s/c.	
Ovalbumine	100	4.560	10	80
		"	5	0
		"	1	0
				80
Dextrane	300	4.560		100
		"	20	0
		"	10	25
		"	5	50
		"	2	100
		Phénergan	50	40
		"	25	80

Ces résultats montrent que le 4.560, administré préventivement aux doses de 5 à 10mg/kg sous-cutanées assure une protection complète des animaux contre l'action oedématogène de l'ovalbumine et empêche l'apparition de l'oedème dû au dextrane à la dose de 20mg/kg par la voie sous-cutanée. Dans ce dernier test, il se révèle environ 10 fois plus actif que le Phénergan.

Il semble bien que l'activité du 4.560 sur la perméabilité capillaire soit directement mise en cause, bien que cela ne put être con-

firmé vis à vis de l'oedème pulmonaire provoqué par la chloropicrine où le produit se révèle totalement inactif.

CONSTATATIONS CLINIQUES -

Cliniquement, nous avons pu observer les effets de cette action antioedème. Comme nous l'avons déjà signalé par ailleurs, deux de nos malades (obs.X et XIV) atteints d'eczéma avec oedème des membres supérieurs ont vu cet oedème rétrocéder dès le début du traitement. Dans un autre cas (obs.XIII, les lésions suintantes ont rapidement disparu.

Le recul manque pour juger de l'intérêt de cette propriété qui semble toutefois constituer un appoint non négligeable en thérapeutique dermatologique.

UTILISATION LOCALE DU 4.560 R.P.

Le 4.560 se comporte comme un anesthésique local remarquablement efficace.

ETUDE EXPERIMENTALE.-

L'infiltration du sciatique chez le cobaye a permis de constater que son activité est au moins équivalente à celle de la procaine et de la cocaïne, avec des solutions diluées à 0,1%; et que son action anesthésique se prolongeait plus longtemps que celle des autres anesthésiques locaux.

Sa tolérance locale est très satisfaisante, puisque la solution à 0,1% ne détermine aucune lésion des fibres nerveuses. Si l'on utilise une concentration plus forte, on constate histologiquement des modifications de la myéline, qui, d'ailleurs, disparaissent au bout de 8 jours. La procaine ne donne jamais de lésions. Si l'on emploie une concentration plus élevée (de 1% à 0,5%), la tolérance locale musculaire est mauvaise. On constate une fonte de la loge sciatique du cobaye évoluant vers une gangrène en huit jours.

D'autre part, le 4.560 est susceptible de potentialiser les effets anesthésiques de la procaine. En utilisant la méthode de Régnier, consistant en l'installation de procaine au niveau de la cornée du lapin, on constate que l'activité de cet anesthésique est augmentée si l'on a pratiqué une injection sous-cutanée de 20mg par kg. de 4.560 une demi-heure auparavant.

EXPERIMENTATION CLINIQUE -

Les premiers essais d'utilisation du 4.560 en tant qu'anesthésique local ont été faits par le Dr. Terrier, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, en vue d'interventions diverses: ablation de néoplasmes cutanés, de verrues, incision de kystes, intervention sur fistule anale, etc...

Les résultats que nous rapportons ici ne sont établis que sur un nombre restreint de cas, car l'expérimentation est encore en cours actuellement.

Le 4.560 fut employé aux concentrations de 1‰ et de 2‰.

Il semble que la concentration de 1‰ soit suffisante pour obtenir une bonne anesthésie. Celle-ci apparaît au bout d'un laps de temps variant de 3 à 10 minutes, donc sensiblement égal à la durée d'apparition de l'anesthésie avec la Novocaïne à 1%. La dose injectée est variable avec l'importance de la tumeur à enlever (de 6 à 25cc).

Cette anesthésie est bonne en général, surtout pour les interventions au bistouri simple, mais parfois insuffisante pour les interventions pratiquées à l'électro-coagulation. Dans ce cas, il faut parfois attendre plus de 10 minutes pour obtenir une anesthésie suffisante.

L'intérêt de ce nouvel anesthésique local est manifeste pour les interventions sur fistule anale. Lorsqu'on opère celles-ci sous xylocaïne par exemple, les douleurs surviennent une ou deux heures après l'intervention et durent environ 12 heures, avec une intensité variable, mais généralement assez forte. Lorsqu'on intervient, après infiltration sphinctérienne par le 4.560, les douleurs n'apparaissent plus donc il semble qu'il y ait un grand avantage à employer le 4.560 dans ce cas.

D'autre part, ce résultat nous permet de penser que la durée d'anesthésie est au moins égale à 12 heures.

La tolérance locale semble excellente; aucun phénomène secondaire n'a été observé. Par contre, après l'intervention, certains malades sont somnolents et présentent un état vertigineux, parfois lipothymique, pouvant aller jusqu'à la syncope, observée dans un cas. Ces phénomènes, principalement observés lorsqu'on a employé la concentration de 2‰, sont vraisemblablement liés à l'hypotension orthostatique, car ils disparaissent quand le malade se couche, pour réapparaître quand il se relève. Ils ont duré environ 24 heures chez un sujet.

ACTION FUNGISTATIQUE DU 4.560 R.P. -

Certains auteurs américains (R.B.MITCHELL, A.C.ARNOLD et H.I.CHINN) étudiant l'activité fungistatique de nombreux antihistaminiques, notèrent que les dérivés de la phénothiazine étaient parmi les plus actifs et que la présence de chlore dans la molécule accroissait cet effet.

Au laboratoire de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille (J.Pellerat, Melle Muret), différents dérivés de la phénothiazine furent systématiquement étudiés sur diverses souches de champignons mises obligamment à leur disposition et identifiées par le Pr.Agrégé Coudert.

La méthode employée dérive de celle de Van Tieghem. Au lieu d'employer des cellules comme cet auteur l'indique, on a utilisé de petites cupules en verre, ayant environ 1cm de hauteur et 1cm $\frac{1}{2}$ de diamètre. Ces petits récipients sont disposés dans une boîte de Pétri et l'ensemble est stérilisé à l'étuve. L'intérêt de cette méthode réside dans le fait que la culture est à l'abri de toute contamination, sans qu'il soit nécessaire de prendre de précautions spéciales, qu'elle est isolée, ne se dessèche pas, donc se conserve plus longtemps et permet une observation plus complète.

On coule dans ces petites cupules le milieu (environ 1cm $\frac{3}{4}$ à 2cm $\frac{3}{4}$ de Sabouraud d'épreuve), mélangé à des dilutions croissantes du fungistatique à étudier (1/20.000, 1/10.000; 1/5.000, 1/2.500). Une fois le milieu solidifié, on ensemence avec les diverses souches. Un repère est fait sur une des cupules et une flèche est tracée sur la boîte de Pétri indiquant le sens des concentrations croissantes à partir de ce repère. On peut disposer concentriquement les cupules dans la boîte de Pétri et en réserver le centre pour la cupule témoin.

L'ensemble est laissé à la température du laboratoire. L'examen de la culture se fait aisément par transparence, on évite ainsi l'ouverture des boîtes, toujours préjudiciable au bon développement des cultures.

L'action fungistatique de nombreux dérivés de la phénothiazine fut étudiée ainsi, en prenant le Fongéryl comme élément de comparaison. Les résultats observés sont réunis dans le tableau suivant.

On constate, d'après ces chiffres, que le 4.560 a un pouvoir fungistatique un peu plus faible que le Fongéryl sur les cultures de

Souches	Candida albicans	Sabourantides canis	Trichophyton schonleini	Microsporium canis	Microsporium canis	Cténomycès genre divers
Fongéryl	1/5.000 à 1/10.000	1/20.000 à 1/40.000	1/5.000 à 1/10.000	1/10.000 à 1/20.000	1/10.000 à 1/20.000	1/20.000 à 1/40.000
4.560	1/4.000 à 1/5.000	1/20.000 à 1/40.000	1/5.000 à 1/10.000	1/10.000 à 1/20.000	1/10.000 à 1/20.000	1/10.000 à 1/20.000
4.909	1/1.000 à 1/2.500	# 1/20.000	1/5.000 à 1/10.000	1/20.000 à 1/40.000	1/20.000 à 1/40.000	1/10.000 à 1/20.000
Phénèrgan	1/1.000 à 1/2.500	1/20.000 à 1/40.000	1/5.000 à 1/10.000	1/5.000 à 1/10.000	# 1/10.000	1/5.000 à 1/10.000
Diparcol	1/1.000 à 1/2.500	# 1/20.000	# 1/10.000	1/10.000 à 1/20.000	1/10.000 à 1/20.000	1/5.000 à 1/10.000
Parsidol	> 1/1.000	1/5.000 à 1/10.000	1/2.500 à 1/5.000	1/5.000 à 1/10.000	1/5.000 à 1/10.000	1/2.500 à 1/5.000
Multergan	> 1/1.000	> 1/2.500	> 1/2.500	> 1/1.000	> 1/1.000	> 1/2.500

Candida albicans et d'un *Cténomycès*, et une action aussi puissante sur le *Sabourantides canis*, le *trichophyton schoenleini*, et sur 2 couches de *Microsporum canis*. Les autres composés pourraient se classer ainsi par ordre d'activité décroissante : 4.909 (corps voisin du 4.560) - Phénergan - Diparçol - Parsidol et Multergan, ce dernier ne présentant aucune action fungistatique.

Cette étude préliminaire, effectuée *in vitro*, permet de penser que le 4.560 présente un intérêt clinique pour le traitement de diverses épidermomycoses, encore faudrait-il préciser qu'il s'agit d'une action fungicide réelle ou simplement fungistatique temporaire.

o
o o

P O S O L O G I E

Le 4.560 R.P. (Largactil Spécia) se présente sous deux formes : comprimés dosés à 0g,025 (25mg) pour la voie buccale, ampoules dosées à 0,05 (50mg) pour la voie parentérale.

La posologie moyenne est de 50 à 150mg par jour. Mais ces doses sont variables avec les sujets et avec le but thérapeutique envisagé. Ainsi, en thérapeutique psychiatrique, des doses de l'ordre de 200mg par jour sont nécessaires dans le traitement de la manie aiguë par exemple; de même dans la pratique de l'hibernation artificielle (400 à 500mg).

En dermatologie, il est nécessaire et suffisant d'employer des doses moyennes. Mais il est capital de tâter la susceptibilité du sujet en commençant par une faible dose (25mg) per os le premier jour le soir, une heure avant le coucher. Après le résultat de cette administration, on poursuivra le traitement à des doses plus fortes. Si aucun incident ne s'est produit, en particulier si l'effet hypnotique ne s'est pas montré trop important et gênant, on continuera par 50mg le 2ème jour; on peut augmenter la dose jusqu'à 150mg par jour. Ce n'est qu'en observant les résultats thérapeutiques et la tolérance que l'on fixera la posologie idéale, variable suivant les cas. L'administration du produit se fera par prises fractionnées dans la journée, on prendra 1 à 2 comprimés à la fois; ou une ampoule par injection.

La grande majorité des malades observés dans cette étude ressentent une amélioration de leurs symptômes avec 100mg par jour en moyenne, qu'il n'est d'ailleurs pas toujours nécessaire d'atteindre; deux de nos malades ressentirent une amélioration avec 50mg seulement (obs.IV-IX). Pour d'autres, cette dose est nettement insuffisante, et le résultat n'est obtenu qu'avec 150mg, dose qui procure le soulagement du prurit (obs.III - VI - XIII).

Dans la majorité des cas, les comprimés paraissent aussi actifs que la forme injectable. Cependant, chez certains malades, le résultat thérapeutique varie avec le mode d'administration. Si les premières injections sont suivies d'un incident quelconque, somnolence trop accentuée, état lipothymique, il faut essayer la voie buccale qui pourra être

très bien tolérée et efficace, comme ce fut le cas pour le malade de l'observation XVI. Parfois, le traitement commencé per os n'amenant pas le résultat désiré, sera continué par la voie parentérale avec succès (obs.XV). On augmentera et on diminuera les doses suivant les résultats constatés.

La durée du traitement dépend de l'évolution de l'affection traitée. Celle-ci, après avoir cédé à un premier assaut thérapeutique, peut réapparaître après la suppression du médicament. Il est alors nécessaire de poursuivre son administration tout le temps nécessaire, avec la même dose qui a déterminé l'amélioration ou la disparition du symptôme.

Le traitement peut être continué longtemps sans que l'on remarque, en général, une accoutumance. Plusieurs de nos malades ont été traités pendant deux mois sans que l'effet du médicament soit diminué et qu'il soit nécessaire de recourir à des doses plus fortes. Cependant, chez certains sujets, l'action du produit semble s'épuiser avec le temps et il est nécessaire d'augmenter la posologie pour obtenir un effet thérapeutique satisfaisant.

LES EFFETS POTENTIALISATEURS DU 4.560.-

Les travaux expérimentaux ont montré que l'association du 4.560 avec divers anesthésiques, hypnotiques et analgésiques renforce considérablement leur activité. En clinique, diverses associations furent tentées, et notamment avec le bromure (obs.II, VI, XI, XII, XII).

De faibles doses de 4.560 (30mg) furent administrées en même temps qu'une injection intra-veineuse de bromical était pratiquée, le résultat fut nul et ne se montra pas supérieur au 4.560 employé seul. Il n'y a donc aucun effet potentialisateur du 4.560 et du bromure.

Au laboratoire, la potentialisation du 4.560 et du butobarbital (Sonéryl) fut démontrée chez le lapin et la souris. En clinique, l'association Gardénal - 4.560 fut tentée chez deux malades. Le Gardénal fut donné à la dose de 10cg associé à une injection de 50mg de 4.560. L'amélioration clinique se manifeste en 24 heures pour le malade de l'observation VI. Chez celui-ci, 100mg de 4.560 administré auparavant, n'avait amené aucune sédation du prurit; on constata par la suite qu'il fallait une dose de 150mg de 4.560 employé seul pour avoir le même résul-

tat qu'avec 50mg associé à 10cg de Gardénal. Dans un autre cas (obs. XXII) la même dose de Gardénal fut associée à de plus faibles doses de 4.560: 20mg une fois, puis 30mg, sans aucun résultat.

Il semble donc qu'on soit en droit de tenter cette association médicamenteuse, mais seulement après avoir administré le 4.560 à des doses croissantes.

L'association avec le Supposédol s'est révélée favorable, puisqu'un seul suppositoire n'amenait aucune amélioration (obs. XXI).

Avec l'aspirine, contrairement à ce qui a été trouvé dans les laboratoires, nous n'avons pas constaté de résultat satisfaisant (obs. XXII) avec une dose de 1gr d'Aspirine et de 10mg de 4.560.

Dans un cas de zona, l'association Dihydan (3 comprimés), Gynergène (3 comprimés) et 4.560 (100mg) ne donna pas un résultat supérieur au Dihydan et Gynergène seuls; il n'y a donc pas de potentialisation.

En pratique, les effets propres du Largactil sont suffisants pour l'obtention du résultat thérapeutique recherché. Les associations médicamenteuses ne nous ont pas paru particulièrement intéressantes à retenir.

I N C I D E N T S

Le 4.560 R.P. est dans l'ensemble bien toléré. Parmi les incidents notés au cours de la thérapeutique, il faut distinguer les effets physiologiques inhérents au médicament qui, chez certains sujets sensibles, sont augmentés et, de ce fait, peuvent constituer une gêne, voire une intolérance, et les incidents de la thérapeutique sans relation avec l'activité pharmacodynamique du produit. Certains incidents sont fréquemment rencontrés, tels la somnolence, la pyrexie, d'autres sont rares.

EFFET HYPNOTIQUE.-

La somnolence est en général constante, plus ou moins marquée et dans l'ensemble, moins accusée que celle provoquée par le Phénergan. On n'observe pas ces cas de sommeil invincible notés au cours des traitements par le 3.277 R.P., mais plutôt une somnolence, une indifférence, assez importante dans les 2 ou 3 premiers jours du traitement. Après quelques jours, l'effet hypnotique s'atténue et parfois disparaît. Il ne faut pas en conclure que le médicament n'agit plus, il assure la régularité du sommeil.

Cette somnolence est variable d'un malade à l'autre. Mais parfois elle est trop accentuée, comme nous l'avons d'ailleurs observé chez un de nos malades (obs.XXVII) pour lequel la prise de 3 comprimés à 8 heures du matin provoque un état de somnolence pour toute la journée, et qui se prolonge jusqu'au lendemain matin. La dose fut réduite à 1 comprimé pris le soir, puis 1/2 comprimé, avec un effet très désagréable: tête lourde, sommeil avec cauchemars. L'intolérance étant absolue, on fut obligé de suspendre la thérapeutique. Un autre malade (obs.XII) en traitement pour un eczéma prurigineux, s'endormit parfois dans la journée.

EFFET SEDATIF.-

La fatigue, l'asthénie sont notées également au début du traitement et se voient de préférence avec les injections. Un de nos malades (obs.XVI) ressentit une asthénie profonde et une somnolence continuelle, mais la prise orale fut très bien tolérée et ne provoque pas cet inconvénient. D'ailleurs, cette sensation de fatigue peut être combattue par la prise d'Ortédrine.

Cet effet hypnotique et sédatif accentué ne constitue pas un

sérieux handicap dans la conduite du traitement, puisque sur nos 30 observations de malades traités par le 4.560 R.P. une seule patiente présentant cet inconvénient au maximum dut renoncer à la thérapeutique. D'ailleurs cet état de somnolence constitue un bienfait chez les malades anxieux, atteints de prurit souvent nocturne, et chez les insomniaques.

AUTRES MANIFESTATIONS NERVEUSES.-

Parfois, on assiste à d'autres manifestations nerveuses qui semblent paradoxales et qui ne constituent d'ailleurs que des cas isolés.

C'est ainsi qu'une de nos malades (obs.V) ne ressentit aucun effet hypnotique et se trouve même plutôt agitée et passe de mauvaises nuits; un autre ne put dormir (obs.XVIII); chez un autre malade, l'action hypnotique se fit sentir la première nuit, mais l'insomnie reprit et demeure inchangée (obs.XXIX). Ces cas d'insomnie paradoxales ont été également notés avec le Phénergan.

Administré dans un zona, le 4.560 exacerba les douleurs (obs. XXIV).

ACTION SUR LA TEMPERATURE.-

Certains auteurs, employant le 4.560 en thérapeutique psychiatrique (Delay, Deniker et Harl) ont constaté que la température centrale baisse de 5/10 à 1° en 1 ou 2 heures, et se maintient à des chiffres inférieurs à ceux constatés au début du traitement de 1° à 1°5; restant au-dessous de 37° pendant les jours suivants, elle subit des oscillations atténuées ou redevient normale. Ils enregistrèrent, dans la presque totalité des cas, plusieurs clochers, brefs et paradoxaux à 38° et davantage, sans cause apparente. Ils constatent que l'injection d'une dose élevée (plus de 50mg en une seule fois) provoque une chute de la température à 35°.

Nous avons rarement constaté de l'hypothermie au cours de nos traitements. En étudiant les différentes courbes de température qui furent établies en cours de traitement chez 12 de nos malades, on peut faire diverses constatations.

On observe fréquemment des courbes irrégulières, les températures matinales et vespérales variant de 1° à 1°5; parfois la courbe se maintient assez constamment aux environs de la normale, mais avec des

clochers à 38°, d'autres fois, la température est plus élevée, se tenant aux environs de 38°, avec des pointes à 39°.

Certains auteurs établissent une relation entre l'augmentation de la température et l'administration parentérale du 4.560. Celui-ci étant mal toléré localement, provoquerait un fébricule, qui ne s'observerait pas avec la prise orale.

Cette hypothèse est vérifiée pour quelques-uns de nos malades (obs.VI, XX, XXI). Une observation est d'ailleurs assez démonstrative à cet égard (obs.VI), ce malade présente une fièvre à 38°-39°; avec les injections intra-musculaires (100mg par jour) et présente de l'hypothermie avec les prises orales (150mg). Mais d'autres cas de pyrexie avec les prises orales, ou au contraire de température normale avec les injections, par ailleurs mal tolérées localement, ne semblent pas concorder avec cette hypothèse.

D'autre part, on peut remarquer que des doses fortes, de l'ordre de 150 à 200mg provoquent une baisse de température ou n'influencent pas la courbe qui reste aux environs de 37°. D'ailleurs de fortes doses sont nécessaires dans l'hibernation artificielle (400 à 500mg); d'autre part, les psychiatres que nous citons emploient dans leur traitement des doses supérieures aux nôtres, de l'ordre de 200 à 250mg par jour. De faibles doses provoqueraient peut-être un dérèglement thermique, alors que de fortes doses sont nécessaires à la baisse de température.

La présence de température au cours des traitements par le 4.560 soulève donc deux hypothèses sur le mécanisme de son apparition.

Ce produit lorsqu'il est mal toléré localement provoquerait une hausse banale de température, ou agissant sur les centres thermiques, produirait un dérèglement de ceux-ci.

ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.-

Le pouls suit en général la courbe de température, mais la croise en oscillations pouvant aller de 60 à 140 pulsations à la minute. Parfois, on note une dissociation du pouls et de la température. En général, on peut dire que le pouls est plus instable qu'avant le traitement.

Après injection de doses élevées, on constate une baisse constante de la tension artérielle dans les premiers jours de traitement, portant sur les deux chiffres et surtout sur le maxima, avec apparition d'un

léger pincement tensionnel. Cette chute tensionnelle semble plus marquée chez les hypertendus. Dans la suite du traitement, on constate des chutes de tension de plusieurs centimètres de Hg pour le maxima et 2 à 3 pour le minima (Deley). On constate, d'autre part, des chutes de tension de plusieurs centimètres de Hg lors du passage du décubitus à la position debout, c'est ce phénomène, très certainement, qui entraîne certains états lipothymiques constatés surtout après injection (obs.I,XXVIII). Il suffit de faire allonger les malades pour que ces phénomènes liés à l'hypotension orthostatique cessent.

Au début du traitement et avec des doses importantes, divers auteurs ont constaté de grosses modifications du réflexe oculocardiaque qui produit un ralentissement accentué du coeur.

De même, l'apparition de mydriase et la diminution du métabolisme de base d'environ 20% sont notées au cours de traitements utilisant une posologie élevée.

TOLERANCE GASTRIQUE -

Parfois la prise des comprimés entraîne des douleurs gastriques. Un malade (obs.IV) constatant que les comprimés pris après le dîner, provoquaient des brûlures gastriques désagréables, les prit avant le dîner et supporta parfaitement la thérapeutique. Un autre (obs.XI) ressentit des gastralgies après quelques jours de traitement d'ailleurs à faible dose (30mg), mais qui interdirent la poursuite du traitement.

Ce ne sont là que des inconvénients observés très rarement puisque nous ne rapportons qu'un seul cas d'intolérance gastrique absolue.

TOLERANCE LOCALE.-

Le produit étant présenté sous forme de comprimés et d'ampoules pour injections permet un mode d'administration souple et adapté à chaque cas. Mais, d'autre part, les injections ne sont pas toujours bien supportées localement. Certains malades se plaignent de douleur au moment de l'injection (obs.XXII), ou après chaque injection (obs.XVII), ou après une série de 12 injections (obs.XV). Dans ces cas, on peut constater une induration des masses musculaires fessières, avec présence de petits nodules douloureux.

Ces réactions douloureuses sont d'ailleurs supprimées ou atténuées en diluant l'ampoule dans 5cc de sérum physiologique.

EN CONCLUSION, la tolérance du 4.560 R.P. est très variable suivant les sujets. Ceci ne doit pas nous étonner, puisque c'est un médicament du système neuro-végétatif et que le tonus neuro-végétatif est essentiellement variable d'un sujet à l'autre. Il est donc indispensable de nuancer la posologie et de procéder comme nous l'avons indiqué antérieurement.

ETUDE DE LA TOXICITE DU 4.560 SUR LE SYSTEME HEMATOPIETIQUE ET SUR LES
PARENCHYMES RENAUX ET HEPATIQUES -
=====

Les bilans hématologiques, rénaux et hépatiques, ont été faits à la Clinique Dermatologique de l' Antiquaille par Melle Murat, au cours des traitements par le 4.560.

a) Bilan hématologique :

On constate, d'après les chiffres ci-après, de légères variations dans le nombre des hématies et des leucocytes, ainsi que dans la formule leucocytaire au cours du traitement.

Le nombre des globules rouges semble en général augmenter pendant la thérapeutique: dans le cas I le nombre des hématies passe de 4.280.000 à 5.480.000 en deux mois de traitement; dans le cas V: de 4.500.000 à 5.270.000 en deux mois de traitement; dans le cas VI: de 4.290.000 à 5.200.000. Les cas II et III donnent des chiffres de 5.160.000 et 5.180.000. Un cas seulement (IV) présente une anémie légère à 3.650.000

Il existe une variation de la leucocytose. Delay ayant pratiqué une numération avant, puis 1 h., puis 2 h. après une injection de 4.560, constate une diminution de la leucocytose, et une diminution du nombre des lymphocytes et des éosinophiles; dans un cas, la baisse des leucocytes a été de 50% en 1 h., les lymphocytes sont passés de 3.120 à 720 en 1 h., les éosinophiles de 92 à 5 en 1 h. Au bout de 2 h., le taux remonte. Dans 1/3 des cas, cet auteur constate de légères augmentations progressives de la leucocytose, des lymphocytes et éosinophiles qui, d'ailleurs, ne sont pas toujours de même sens chez le même malade et qu'on attribue au facteur temps.

Au cours du traitement, nous constatons, d'après notre bilan hématologique, une baisse de la leucocytose: de 14.000 à 7.200 (I) en deux mois de traitement; de 9.000 à 6.400 (VI). Mais nous ne pouvons re-

	Numération	Hémoglo- bine	Formule
I- Malade ayant re- çu 100mg de 4.560 depuis le 11.2.1952 le 1/3/52	G.R. 4.280.000 G.B. 14.000	70%	Poly.Neutro: 60% " Eosino: 14% Lymphocytes: 16% Monocytes : 10%
le 19/3/52	G.R. 4.410.000 G.B. 10.800	70%	Poly.Neutro: 79% " Eosino: 4% Lymphocytes: 10% Monocytes : 5% Métamyélo- cytes : 2%
le 8/4/52	G.R. 5.480.000 G.B. 7.200		Poly.Neutro: 74% " Eosino: 6% Lymphocytes: 12% Monocytes : 5% Métamyélo- cytes : 3%
II- Malade ayant re- çu 4 comprimés de 4.560 24 h.außara- vant	G.R. 3.160.000 G.B. 6.500	85%	Poly.Neutro: 59% " Eosino: 10% Lymphocytes: 15% Monocytes : 16%
III-Malade ayant re- çu du 4.560 per os pendant 4 jours	G.R. 5.180.000 G.B. 8.100		Poly.Neutro: 50% " Eosino: 5% Lymphocytes: 18% Monocytes : 27%
IV-Malade ayant re- çu du 4.560 per os depuis 2 jours	G.R. 3.650.000 G.B. 4.200		Poly.Neutro: 76% " Eosino: 6% " Baso. : 2% Lymphocytes: 7% Monocytes : 8% Métamyélo- cytes : 1%
V- Avant traitement par le 4.560 - le 13/3/1952 Mis au 4.560 per os	G.R. 4.500.000 G.B. 9.100		Poly.Neutro: 68% " Eosino: 5% Lymphocytes: 23% Monocytes : 4%

1e 9/4/1952	G.R. 4.900.000 G.B. 6.600	80%	Poly.Neutro: 60% " Eosino: 6% " Baso. : 1% Lymphocytes: 22% Monocytes : 11%
1e 6/5/1952	G.R. 5.270.000 G.B. 8.700	75%	Poly.Neutro: 58% " Eosino: 8% " Baso. : 1% Lymphocytes: 19% Monocytes : 11% Métamyélo : 3%
VI-Avant traitement Mis au 4.560	G.R. 4.290.000 G.B. 9.600	85%	Poly.Neutro: 50% " Eosino: 18% Lymphocytes: 14% Monocytes : 12% Métamyélo. : 4% Myélocytes : 2%
1e 29/3/1952	G.R. 5.200.000 G.B. 9.000	88%	Poly.Neutro: 56% " Eosino: 16% Lymphocytes: 16% Monocytes : 10% Métamyélo. : 2%
1e 19/4/1952	G.R. 4.950.000 G.B. 8.400		Poly.Neutro: 54% " Eosino: 13% Lymphocytes: 21% Monocytes : 11% Métamyélo. : 1%

tenir ces variations comme pathologiques, cette diminution ramenant le taux à la normale. Un seul cas comporte un chiffre un peu bas de la leucocytose: 4.200 (IV).

Nous avons constaté une diminution nette de l'éosinophilie dans un cas (I) où le taux a passé de 14 à 4. Dans les autres cas, nous n'avons pas constaté ces baisses brutales du nombre des éosinophiles.

On ne peut tirer une conclusion bien nette quant au sens de la variation du pourcentage des différents éléments blancs. Les augmentations et les diminutions de ces éléments sont variables, mais non pathologiques. La chose essentielle à retenir est que la médication n'engendre aucune perturbation notable ni dans la série rouge, ni dans la série blanche, en particulier, on ne peut relever aucun symptôme

d'agranulocytose, ni d'anémie - qui constituent le danger de la chimiothérapie - en suivant la formule leucocytaire et la numération globulaire pendant un traitement au long cours (2 mois).

b) Bilan rénal :

Ce bilan est établi d'après les résultats de 2 épreuves : l'épreuve de la Phénol-Sulfone-Phtaléine injectée par voie parentérale, et l'épreuve d'élimination uréique (clearance urée).

← Cas n°1 - Malade recevant 100mg de 4.560 par jour -

Après 18 jours de traitement: P.S.P. = 49%
Clearance urée = 76%
Après 35 jours de traitement: Clearance urée = 71%
Après 44 jours de traitement: P.S.P. = 54%

- Cas n°2 - Malade ayant reçu 4 comprimés de 4.560 -
P.S.P. = 57%
Clearance urée = 70%

- Cas n°3 - Malade ayant reçu du 4.560 per os pendant 4 jours -
P.S.P. = 61%
Clearance urée = 85%

- Cas n°4 - Malade ayant reçu du 4.560 pendant 2 jours -
P.S.P. = 56%

- Cas n°5 - Avant le traitement: P.S.P. 65%
Clearance urée: 94%
Après 100mg de 4.560: P.S.P. 58%
Après 18 jours de traitement: Clearance urée: 88%

- Cas n°6 - Avant le traitement: P.S.P. 62%
Clearance urée : 82%
Après 1 mois de traitement: P.S.P. 59%
Clearance urée: 85%

- Cas n°7 - Malade ayant reçu 100mg/γ de 4.560 pendant 1 mois - P.S.P. = 56% -

D'après ces résultats, on peut conclure que le 4.560 n'est pas toxique pour l'appareil urinaire. L'épreuve de la P.S.P. se montre dans tous les cas normale; l'épreuve d'élimination uréique est excellente en général, excepté deux chiffres un peu faibles (71% et 70%) relevés chez des malades traités depuis un mois, avec par ailleurs une épreuve de P.S.P. normale. En général, la diurèse est abondante, parfois on note une polyurie assez importante, de l'ordre de 2 à 3 litres par 24 heures.

Hormis cet accroissement de l'élimination les constantes urinai-

res et les différentes épreuves du fonctionnement rénal n'apparaissent pas modifiées.

c) Bilan hépatique :

Ce bilan a été établi d'après différents tests hépatiques (tests de Hanger, de Mac Lagan, de Gros), pratiqués sur les malades avant, pendant et après les traitements par le 4.560. Ces tests n'ont en général pas été perturbés par le médicament. Le 4.560 semble donc n'avoir aucune action nocive sur le parenchyme hépatique.

INCIDENTS CUTANES OBSERVES CHEZ LE PERSONNEL INFIRMIER SOIGNANT .-

On a observé récemment quelques cas de sensibilisation au 4.560, se manifestant sous forme de dermite de contact et apparaissant chez le personnel manipulant des quantités importantes de 4.560, comme c'est le cas dans les hôpitaux psychiatriques.

- Obs.Que... -

Travaille dans un service où depuis Février on fait un emploi courant et journalier du Largactil. - une dizaine d'injections par jour - distribution de comprimés (4 à 6 par jour) -

(Cette infirmière signale que ce sont les parties découvertes qui sont atteintes: l'une des infirmières ne portant pas de bas a présenté de l'eczéma au niveau des jambes.)

Une autre personne est atteinte dans le Service (sur 12 infirmières). Le 15 avril, apparition d'un petit placard érythémateux et fissuraire à la face dorsale de la main gauche. Très prurigineux. Le placard érythémateux s'étale, présente de petites vésicules, gagne les espaces interdigitaux et la face latérale des doigts. L'éruption continue à s'étendre, au bout de 8 jours gagne les avant-bras, le cou, la face (pourtour du nez, bouche, yeux (conj.) Le malade prend du Phénergan, localement pomade Ektogan.

Le 31 Avril, arrête son travail, 2 à 3 jours après elle note une sédation du prurit et une diminution de l'éruption.

(Elle avait d'ailleurs noté que lors de l'arrêt du travail, il y avait une exacerbation des lésions et du prurit le 1er jour, le lendemain amélioration et même le 1er jour de reprise du travail). Le 16 Mai, tests avec: Largactil++ - Phénergan, 0 - Multergan 0 - Persidol 0 - Diparcol 0 - Leucoplast + -

Il semble que les tests aient réveillé les lésions eczémateuses du cou.

- Obs.Derc...Anna -

Travaille dans une salle où on manipule le Largactil depuis la mi-Février, et dans laquelle on pratique une dizaine d'injections par jour. N'en a jamais fait elle-même.

Début des lésions eczémateuses vers le 23 Mars.

2 personnes atteintes sur 12 infirmières (l'autre est Mme Qua..).

Amélioration progressive, au bout de quinze jours de traitement l'éruption a disparu (20/4/53).

Du 20 Avril au 4 Mai: repos avec arrêt.

Le 5 Mai, reprise du travail. Dès le 5 Mai reprise de l'éruption aux doigts, le lendemain le visage est atteint (rougeur, suintement, oedème des paupières et conjonctivite).

Le prurit est intense.

Arrêt du travail le 8 Mai, se présente à la consultation le 9.

Manipule essentiellement: Largactil - Phénergan - Insuline - Tests faits

le 9 Mai: Largactil ++ - Phénergan 0 - Multergan 0 - Parsidol 0 - Dipar-sol 0 -

- Obs.Verr...Eugénie -

Cette infirmière manipule du Largactil depuis le milieu de Février. Les premières lésions d'eczéma ont débuté vers le 27 ou 28 Février. Pratique en moyenne 12 injections par jour.

Clinique: Vers le 27 ou 28 Février, apparition d'une plaque d'eczéma vésiculeux à la face dorsale de la main gauche. Le lendemain, oedème au niveau des paupières, avec extension aux joues. Prurit. Consulte son médecin au bout de 4 à 5 jours. Phénergan en comprimés. Hépacholine.

Lui prescrit un arrêt de travail de 5 jours.

Amélioration des lésions du visage mais persistance de la plaque au niveau de la main.

Du 7 Mars au 7 Avril, reprend son travail mais sans toucher au Largactil (on n'en a pas fait dans la salle).

Le 7 avril, recommence les injections de Largactil. Dès la reprise du travail de nouveaux placards érythémato-vésiculeux se forment aux doigts, avant-bras, cou, jambes 1/3 inférieur (travaille avec des bas). Le médecin lui prescrit: Emgé en comprimés (2 par repas) - Domistan, 1 comprimé - Crème Eurax sur les lésions.

Du 12 au 27 Avril, prend son congé annuel. Les lésions ont presque totalement disparu. Desquamation au niveau des doigts.

Le 27 Avril, reprend le travail au Largactil mais travaille avec des gants. Les doigts et les mains présentent toujours la desquamation mais nouveaux placards érythémato-vésiculeux aux avant-bras, aux jambes, au menton et aux lèvres, eczéma fissuraire (Anaphyl).

Le malade reste dans le service mais ne fait plus les injections.

Les lésions s'améliorent.

Tests faits le 9 Mai: Largactil 0 - Parsidol 0 - Phénergan 0 -

Diparcol 0 - Multergan 0 - Leucoplast 0 -

Le 16 Mai, nouvelle série de tests.

Tests faits le 16 Mai : Largactil + -

Cette deuxième série de tests semble avoir déclenché une nouvelle poussée d'eczéma aux doigts: vésicules, oedème, prurit.

- Obs.Equi...Fernande -

Cette infirmière manipule le Largactil depuis la mi-Février. Elle pratique de 10 à 15 injections par jour.

Les premières lésions ont fait leur apparition le 19 Mars.

- Dans le service où travaille Mme Equi...elle est la seule infirmière atteinte d'eczéma (sur 7 infirmières).

- Elle nous signale que dans un service voisin sur 13 infirmiers, 9 sont atteints d'eczéma.

Clinique: Travaille au Largactil depuis le 15 Février.

Le 19 Mars, apparition de placards vésiculeux au niveau des doigts, de rougeur et d'oedème au niveau des paupières.

Du 22 Mars au 5 Avril, congé annuel. Les lésions ont complètement disparu.

Le 5 Avril, reprend son travail. 3 jours plus tard, réapparition des lésions eczémateuses. Elle est alors hospitalisée à Grange Blanche pendant 8 jours (du 13 au 20 avril).

Auto-hémo (8 ou 9) - Alcool Iodé et Bleu de méthylène localement - Avant l'hospitalisation à Grange-Blanche, avait reçu 4 à 5 Emgé dans son service.

Du 21 Avril au 11 Mai: convalescence.

Le 12 Mai, se présente à la consultation. Les doigts ne présentent ni érythème, ni vésicule, la peau est légèrement oedématiée.

On pratique une série de tests. Le 15 Mai on note un test positif au Largactil.

Mais en outre, reprise de l'eczéma au niveau des doigts: vésiculation, suintement et fissures.

8 jours de prolongation d'arrêt de travail.

Le 12 Mai; tests avec: Largactil+++ - Parsidol 0 - Phénergan 0 - Diparcol 0 - Multergan 0 - Leucoplast++ -

Les tests semblent avoir déclenché une nouvelle poussée au niveau des doigts.

Il est assez curieux de constater qu'une infirmière qui ne pratiquait pas elle-même d'injection de 4.560, mais qui s'occupait des malades traités, ait été elle-même atteinte d'eczéma. Il est vraisemblable que la sensibilisation s'est faite au contact des draps souillés par les urines et les fèces par lesquelles le 4.560 s'élimine.

Il faut noter d'autre part l'intérêt des tests cutanés dans ces cas de dermite de contact où peuvent intervenir de nombreux agents sensibilisants, en particulier chez le personnel soignant. (Ces tests ont été pratiqués par Melle Rive, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille).

Par ailleurs, cet eczéma pose le problème de la prévention. Le port de gants est conseillé, mais le dermite peut apparaître au-dessus de la surface cutanée protégée. Il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'inconvénient réel de ces incidents. Néanmoins, ceux-ci posent dès à présent le problème de la continuation du travail et se présentent sous le même aspect clinique et professionnel que les dermites provoquées par la Streptomycine.

MODE D'ACTION DU 4.560 R.P.

Parmi les nombreuses propriétés du 4.560, il apparait que l'activité neuroplégique est la plus importante et la plus intéressante par ses applications thérapeutiques. D'autre part, cette action paraît d'un grand intérêt au point de vue biologique et de ce fait, a été l'objet de nombreuses recherches en vue d'expliquer son mécanisme. Nous relatons ici les dernières expérimentations, mais il faut noter que cette étude se poursuit dans les laboratoires, et que certains aspects du problème pourront s'éclaircir ou se modifier à la lumière d'expériences futures.

L'action du 4.560 sur le système neuro-végétatif et les centres nerveux a fait déjà l'objet de nombreuses expériences. dernièrement son activité parasympathique fut étudiée par B et P. Chauchard sur la chronaxie des fibres préganglionnaires du sympathique cervical irido-dilatateur et des fibres préganglionnaires du pneumogastrique cardiaque. Après injection de 4.560 chez le chien, la chronaxie des fibres préganglionnaires vagales augmente jusqu'à l'apparition du bloc de conduction, la chronaxie préganglionnaire sympathique augmente beaucoup moins. Les fibres post-ganglionnaires sont beaucoup moins sensibles. Le 4.560 aurait, d'après ces expériences, une activité ganglioplégique parasympathique élective, bien que non exclusive, s'expliquant par l'atteinte des fibres préganglionnaires.

L'action du 4.560 sur l'excitabilité du sympathique a été étudiée par JJ. Pocidalo, H.P. Cathala, J. Himbert et Mme Tardieu. Un certain nombre de réflexes provoquent chez le chien l'hypertension artérielle (occlusion des deux carotides primitives, injection de nicotine, excitation du splanchnique gauche, etc...). Le 4.560 R.P. diminue les réponses hypertensives d'environ 60% à la dose de 1mg/Kg. Une dose plus forte (10 à 15mg/Kg) réalise une sympathectomie pharmacodynamique c'est ainsi que la paralysie sympathique vérifiée par les tests ci-dessus est totale.

Ces expériences pourraient s'expliquer par l'action périphérique, adrénolytique du 4.560. Mais ces auteurs pensent que cette hypothèse ne suffit pas pour expliquer en totalité les propriétés inhibitrices sur les réflexes sympathiques, et notamment le fait que le 4.560 inhibe l'hypertension artérielle considérable provoquée par l'excitation chimique du bulbe due à l'injection d'alcool à 60°.

C'est pourquoi d'autres recherches furent poursuivies sur l'action du 4.560 sur les centres sympathiques. Les modifications des métachronoses réflexes sympathiques furent étudiées entre autres par B. et P. CHAUCHARD. Chez le lapin, ces auteurs étudièrent les modifications des chronaxies des fibres iridodilatatrices du sympathique cervical et des fibres vagales cardio-inhibitrices provoquées par la compression abdominale, la compression oculaire, etc... Après détermination de l'état normal, les mesures faites après injection intra-péritonéale de 4.560 ont montré une disparition à peu près complète de la métachronose réflexe. L'excitabilité des nerfs n'ayant été que peu modifiée, la disparition de cette métachronose réflexe ne peut être attribuée qu'à une atteinte élective des centres ortho et parasympathiques qui deviennent réfractaires aux massages réflexes modifiant les chronaxies.

Ces auteurs rapprochent leurs résultats de ceux de Pocidalo, Cathala, Himbert et Mme Tardieu sur l'excitabilité sympathique et pensent que le pouvoir essentiel du 4.560 réside dans la centroplogie beaucoup plus que dans une simple ganglioplogie par paralysie des fibres et qu'il n'existe pas d'ailleurs d'opposition entre l'effet ganglionnaire périphérique et centroplogique de ce corps, puisque la paralysie ganglionnaire est due à l'empoisonnement électif de l'élément préganglionnaire, donc d'un neurone central.

Cette action centroplogique est encore démontrée par d'autres expériences et notamment par la méthode chronaximétrique (B. et P. Chauchard) qui permet de déceler des manifestations anaphylactiques particulières au niveau du système nerveux végétatif, comprenant une excitation des fibres nerveuses elles-mêmes avec laquelle interfère une réaction d'origine centrale. Chez les animaux ayant reçu du 4.560, on observe une disparition totale de la réaction anaphylactique centrale; on ne note que le phénomène périphérique identique à celui observé après section des nerfs.

Le système nerveux végétatif semble donc intervenir dans le déclenchement des réactions anaphylactiques ou allergiques; ce fait est d'ailleurs à rapprocher des résultats obtenus par Reilly lors de l'excitation du splanchnique et de ceux de Glaubach sur la potentialisation des effets toxiques de l'association de doses non léthales de sulfamides et d'alcaloïdes de l'opium. Dans ces cas, on observe, quel que soit l'agent agresseur, des lésions congestives et hémorragiques des viscères.

Ce phénomène de Glaubach provoque la mort de tous les rats dans un court délai. Pour protéger ces rats différentes substances furent essayées (J. Pellerat, Melle Murat): antihistaminiques (Antergan), antihistaminiques neuroplégiques (Multergan, Phénergan), neuroplégiques (Diparcol, Parsidol, 4.560). Ce fut le 4.560 le plus actif.

Ces expériences tendent à prouver que le phénomène de Glaubach est sous la dépendance du système neuro-végétatif et que la substance qui l'inhibe a une action neuroplégique végétative.

D'autres auteurs (Cathala et Pocidalo) introduisant le produit au contact même du système nerveux central en pratiquant une injection de 4.560 dans les ventricules cérébraux du chien, obtiennent une narcose très rapide, pas obtenue avec une dose 10 fois supérieure par la voie sous-cutanée, et une hypothermie beaucoup plus considérable que celle observée après injection parentérale. L'excitation du bout central du vague et l'occlusion des 2 carotides primitives n'entraînent plus d'augmentation de la tension artérielle. Par contre, chez ces mêmes animaux, l'injection intra-veineuse d'adrénaline entraîne une hypertension artérielle, ce qui prouve que ce produit n'est pas passé dans le sang et que l'abolition des réflexes hypertenseurs est bien due à une action sur les centres nerveux.

En résumé, ces expériences démontrent que le 4.560 a une action périphérique antagoniste de l'excitation sympathique nerveuse et hormonale (il est adrénolytique), une action ganglioplégique et une action centropplégique. Ces différents mécanismes neuroplégiques semblent expliquer d'une façon satisfaisante l'action thérapeutique pour de nombreux cas observés en clinique.

De plus, nous avons noté, au cours de notre étude l'action antioedème du 4.560 qui fut nette dans certains cas d'eczéma aigu, et qui a été d'ailleurs démontrée par des expériences que nous avons exposées, au sujet desquelles les auteurs se demandaient si cette propriété était imputable à l'action sur la perméabilité capillaire. Récemment Madame Courvoisier et Melle Kolsky, reprirent cette étude d'une façon plus approfondie à l'aide de diverses expériences sur l'oedème provoqué par l'injection de dextran chez le rat normal et chez le rat surrenalectomisé pour lequel le Dextran entraîne une mortalité de 95%. Ces auteurs émettent diverses hypothèses sur le mécanisme de cette action antioedème.

Il ne semble pas que l'on puisse lier ce phénomène à une action sur la perméabilité capillaire, car 50mg/kg de 4.560 sont nécessaires chez le rat pour empêcher l'apparition de la tache bleue dans le test de Spagnol, alors que 10mg/kg sont suffisants pour diminuer de 95% l'oedème provoqué par l'injection intrapéritonéale de dextran. Il y a donc une disproportion entre ces deux actions.

L'injection de dextran par la voie intrapéritonéale est suivie d'une hémococoncentration qui apparaît parallèlement à l'oedème. Les rats traités préalablement par le 4.560 (10mg/kg s/c) ne présentent pas ce phénomène et amorcent même un début d'hémodilution. Le 4.560 pourrait empêcher la fuite plasmatique vers les milieux interstitiels en modifiant la pression osmotique des liquides intérieurs par une augmentation de la fraction albuminique. Vaughan a d'ailleurs constaté que le départ des albumines chez le rat brûlé correspond à un phénomène d'hémococoncentration et MOORE trouve une grande quantité de sérum albumine dans les lésions traumatiques. Cette propriété hémodiluante expliquerait en partie l'action protectrice du 4.560 vis à vis du choc traumatique (Fournel).

D'autre part, Halpern, puis Hahn et Ducrot ont constaté que sous l'influence du dextran, la peau libère de l'histamine qui provoque une augmentation de la perméabilité capillaire d'où la formation d'oedème. Il ne semble pas que l'on puisse invoquer un mécanisme de blocage de l'histamine par le 4.560 puisque celui-ci n'est qu'un antihistaminique faible. Il est 10 fois plus actif que le Phénergan comme antiphlogistique et 100 fois moins actif comme antihistaminique.

Enfin, une hypothèse peut être émise en se basant sur la constatation faite par Decourt au sujet des propriétés narcotiques du 4.560. Celui-ci a une action directe sur la cellule vivante et diminue son activité par un phénomène narcobiotique, qui empêcherait la libération de la substance H. Mais les expériences de Mme Courvoisier et Melle Kolsky montrent que la participation surrénalienne est en partie nécessaire à l'action antiphlogistique du 4.560 - car l'oedème au dextran ne cède alors qu'avec une forte dose du médicament - on ne peut expliquer cette action antioedème par un phénomène cellulaire. Si on pense, comme Ducommun, que la surrénalectomie ne fait qu'augmenter la toxicité du dextran, l'augmentation de la dose de 4.560 serait alors nécessaire pour lutter contre une augmentation de l'oedème et l'action antitoxique du 4.560 serait alors liée à ses propriétés sur l'équilibre osmotique.

C O N C L U S I O N S

I - De très nombreux dérivés de la phénothiazine ont été étudiés au Laboratoire et en clinique et ont révélé des actions diverses; antihistaminique, ganglioplégique, neuroplégique centrale.....

II) La chloropromazine (4.560 R.P.) est un nouveau dérivé du même groupe qui possède des propriétés pharmacologiques fort variées, au premier plan desquelles se place une action neuroplégique centrale et périphérique.

III)- L'action sédative remarquable de ce produit a été étudiée dans diverses indications dermatologiques, avec un effet remarquable sur les névrodermites généralisées, de nombreux eczémas et un effet intéressant dans d'autres dermatoses prurigineuses. Cette action centrale permet d'obtenir des résultats particulièrement nets dans toutes les indications relevant de la psychosomatique.

IV) La posologie de ce médicament est précisée. Les incidents généraux sont étudiés. Le 4.560 R.P. est bien toléré si la posologie est adaptée au mode réactionnel individuel. Certains incidents locaux ont pu être notés avec la forme injectable.

V) Les différentes propriétés du 4.560 R.P. mettent en jeu un mécanisme d'action complexe qui nécessite des études complémentaires.

Le Président de la Thèse

Vu : Le Doyen
H.HERMANN

Jean GATÉ

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 27 Mai 1953

Le RECTEUR, PRESIDENT du CONSEIL de l'UNIVERSITE

A. ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- BENSAUDE (A), MAY (J.P.), GILLET (J.M.) et BORGIDA - Traitement du prurit anal par les antihistaminiques de synthèse en application locale.
Semaine des Hôpitaux - 25ème année - n°28 - 14/4/1949 -
- BENNOUN - Emploi des antihistaminiques de synthèse in situ dans les prurits vulvaires tenaces.
C.R.Soc.Française de Gyn. n°7 - 1949 -
- BOURNE - Nature - 152, 659, (1943) -
- CATHALA (H.P.) et POCIDALO (J.J.) - Sur les effets de l'injection dans les ventricules cérébraux du chien du chlorhydrate de diméthyl-amino-propyl N-chlorophénothiazine (4.560 R.P.)
Action centrale de ce produit.
C.R.Soc.Biol.1952, t.146, p.1709.-
- CHAMARD (R) et BOURGEOIS (L) - Résultats du traitement des prurits anaux par application locale de Phénergan.
Bull. de la Soc.Fran. de Dermat. et Syph. 4, 1949, p.409.
- CHAUCHARD B et CHAUCHARD P - Suppression pharmacodynamique des métachronoses réflexes sympathiques.
C.R.Soc.Biol.1952, t.146, p.1721.
- CHAUCHARD B et CHAUCHARD P - Réactions anaphylactiques du système nerveux végétatif...
C.R.Soc.Biol.1952, t.146, p.1723.
- CHAUCHARD B et CHAUCHARD P - Comparaison de l'action paralysante ortho et parasympathique de quelques ganglioplégiques.
C.R.Soc.Biol.1952, t.146, p.528.
- COURVOISIER (S), FOURNEL (J), DUCROT (R), KOLSKY (M), KOETSCHET (P) - Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro 3 (diméthyl-amino 3' propyl) 10 phénothiazine (4.560 R.P.)- Etude expérimentale d'un nouveau composé utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle.
Arch.Int.Pharm.ther.1953 - 92 - 3/4 - p.305-61.
- COURVOISIER (S) et KOLSKY (M) - Action inhibitrice du 4.560 R.P. sur l'œdème du rat par le Dextran.
A paraître.
- DEBRAY (Ch) et PERGOLA (Fr) - Sur quelques actions secondaires du 3.277 R.P. - Zonas, prurits anaux, gastrites -
Presse Médicale n°17 - 12/3/1949 - p.228 -
- DECOURT (Ph) - Un nouvel agent thérapeutique à fonction mixte antihistaminique et anticholinergique, le thiazinamium -
Bull.Acad.Nat.de Méd. nos 31/32 - 1950 - p.632.

- DELAY, DENIKER et HARL - Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine à action centrale élective (4.560 R.P.).-
Annales Méd.Psy. T.2 - n°1 - Juin 1952 -
- DELAY, DENIKER et HARL - Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie.
Annales Méd.Psy. T.2 - n°2 - Juillet 1952.
- DESCHAMPS (A) - Hibernation artificielle en psychiatrie -
Presse Médicale - n°43 - 21 Juin 1952 -
- DUCROT (R) et DECOURT (Ph) - Etude quantitative de l'activité antihistaminique de dérivés à fonction ammonium quaternaire.
C.R.Soc.Biol. t.144 - nos 13/14 - 1950 - p.908 -
- DUCROT (R) et DECOURT (Ph) - Actions pharmacodynamiques d'un dérivé à fonction ammonium quaternaire de la phénothiazine (3.554 R.P.) en dehors de son action antihistaminique.
C.R.Soc.Biol. t.144 - nos 13/14 - 1950 - p.911 -
- GATE (J) - L'histaminé et les antihistaminiques de synthèse en dermatologie -
Revue Médicale de Nancy - 1er-15 Juillet 1948 - p.246 -
- GATE (J) - Psycho-somatique et dermatologie -
Minerva Dermatologica - n°1 - 1951 -
- GATE (J) et PELLERAT (J) - Etat actuel de la chimiothérapie par les antihistaminiques de synthèse en France -
Progressus Medicinæ - t.III - Avril 1949 -
- GATE (J) et PELLERAT (J) - L'histamine cutanée. Les composés antihistaminiques de synthèse. Indications et résultats thérapeutiques en dermatologie.
Rapport au XXVIème Congrès Français de Médecine - Paris 1947 -
- GATE (J) et PELLERAT (J) - Syndromes dermatologiques résiduels - Lichénification -
Encyclopédie médico-chirurgicale - 12092 - A -
- GATE (J), PELLERAT (J) et MOINDROT (R) - Résultats obtenus avec un nouvel antihistaminique de synthèse, le 3.277 R.P.-
Bull.Soc.Franç.Dermat.et Syph. n°1 - Janvier - Février-1948, p.80 -
- GIRARD, PELLERAT, FRAISSE et DENIS - Action du sirop de Phénergan sur les douleurs gastriques -
Communication à la Soc.Méd.des Hôp. de Lyon -
Séance du 20 Mars 1950 -

- HALPERN - Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse
Presse médicale - n°65 - 1949 - p.949 -
- HALPERN - Recherche sur une nouvelle série chimique de corps doués de propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques: les dérivés de la thiodiphénylamine -
Arch.Int.Pharmacodyn. 1947 - LXXIV - n°3/4 - p.314 -
- HALPERN et BRIOT - Action des antihistaminiques de synthèse sur la température chez le rat normal et chez le rat surrénalectomisé.
C.R.Soc.Biol. Octobre 1949 - p.635 -
- HALPERN et CHMEL - Etude sur l'action de quelques antihistaminiques de synthèse sur la température du lapin -
C.R.Soc.Biol.1949 - p.636 -
- JUSTER - Pelade, constitution dystrophique, troubles du caractère et de l'émotivité - Note personnelle -
- LABORIT, HUGUENARD et ALLUAUME - Un nouveau stabilisateur neuro-végétatif, le 4.560 R.P. -
Presse Médicale, n°10 - 13 Février 1952 -
- LEGER, MASSON, PRADO - Proc.Soc.Exp.Biol.Méd. 64, 366 - 1947 -
- MAYOUX, PELLERAT et LESNE - Sur l'action du Phénergan comme anesthésique local en O.R.L.
Communication à la Soc. d'O.R.L. de Lyon -
Séance du 13 Mars 1950 -
- MOINDROT (R) - Contribution à l'étude d'un nouvel antihistaminique de synthèse, le 3.277 R.P. en dermatologie -
Thèse Lyon 1948 -
- PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC, HALPERN, DOMARD et Mme HOTTZER -
Etude quantitative de quelques antihistaminiques de synthèse sur la réaction de Prausnitz-Kustner -
Semaine des Hôpitaux de Paris - n°21, 18 -
Mars 1948 - p.666 -
- PELLERAT (J) - Etude thérapeutique du thiazinamium dans les affections allergiques -
Communication au 1er Congrès International d'Allergie -
Zurich - 23-29 Septembre 1951 -
- PELLERAT (J) - L'histamine cutanée - Son rôle en dermatologie - Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermat. a Vén.
Ano VII - Set.1949 - n°3 -
- PELLERAT (J) et Melle MURAT (M) - Etude des dérivés de la dibenzo-parathiazine sur le phénomène de Glaubach -
Réunion de Biologie de Lyon le 19/1/1953 -

- PELLERAT (J) et Melle MURAT (M) - Brûlures expérimentales et antihistaminiques de synthèse -
Lyon Médical - n°10 - 3 Mars 1950 - p.151 -
- PELLERAT (J) et Melle MURAT (M) - Action préventive des antihistaminiques de synthèse sur les brûlures expérimentales.
C.R.Soc.Biol. t.43 - 1949 - p.1082 -
- PELLERAT (J), TERRIER (H) et VAYRE (J) - Essais de la crème au Phénergan en dermatologie -
Filiale Lyonnaise de la Soc. de Dermatologie
Séance du 16/6/1950 -
- POCIDALO (J.J.), CATHALA (H.P.), HIMBERT (J) et TARDIEU (Mme) -
Action sur l'excitabilité des nerfs sympathiques du chlorhydrate de diméthyl-amino-propyl-N-chlorophénothiazine (4.560 R.P.)
C.R. Soc.Biol.1952 - t.146 - p.368 -
- SELYE - Endocrinology - 21, 169, 1937 -
- SIGWALD - Le traitement du zona et des algies zostériennes par les antihistaminiques de synthèse -
Presse Médicale n°18 - 25/11/1944 -
- SIGWALD - Action sur les symptômes de la maladie de Parkinson de deux nouveaux corps de synthèse, le chlorhydrate de diméthylamino-éthyl-N-thiodiphénylamine (3.015 R.P.) et le chlorhydrate de diméthyl-amino-2-propyl-1-N-thiodiphénylamine (3.277 R.P.) Revue Neurologique n°10 - 1937 - p.776 -
- SIGWALD - Action dissodiée sur le syndrome pyramidal du chlorhydrate de diméthyl-amino-2-propyl-1-N-thiodiphénylamine (3.277 R.P.) Disparition de la contracture, de l'hyper-réflexivité et du clonus, persistance du signe de Babinski et des phénomènes d'automatisme médullaire. Absence d'action sur la paralysie.
Revue Neurologique - n°2 - Février 1948 - p.131 -
- SIGWALD, DUREL et PELLERAT - Emploi de certains dérivés de la dibenzoparathiazine dans la maladie de Parkinson et divers syndrômes neurologiques.
Congrès International d'Ostende - 5/10 Sept.1948 -
Ars Medici - vol.IV/I - 1949 -
- SIGWALD et BOUTTIER - L'utilisation des propriétés neuroplégiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthyl-amino 3' propyl)-10 phénothiazine (4.560 R.P.) en thérapeutique neuropsychiatrique. Presse Médicale - 25 Avril 1953.
- THIERS (H) - Les composés de synthèse à pouvoir antihistaminique, dans le traitement des états allergiques - Lyon Médical n° 21 - 1942.

VIAUD - Les antihistaminiques de synthèse -

Progressus Medicinae - tome IV - Novembre 1949.



TABLE des MATIERES

Introduction	1
Etude chimique et pharmacologique du 4.560	7
Propriétés pharmacodynamiques générales	7
Propriétés pharmacodynamiques intéressant la derma- tologie	11
Etude thérapeutique du 4.560 en dermatologie	16
Indications majeures	16
Névrodermites	16
Eczémas	24
Indications mineures	31
Erythrodermie prémycosique	31
Zonas	34
Divers	36
Indications éventuelles	39
Action sur la résistance capillaire	39
Action sur la perméabilité capillaire ..	40
Action sur l'oedème	42
Utilisation locale	44
Action fungistatique	46
Posologie	49
Incidents	52
Mode d'action	64
Conclusions	68
Bibliographie	69

